



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“DESARROLLO, CONTROL DE CALIDAD Y COMPARACIÓN DE UNA
TABLETA DE MELOXICAM CON TRES SIMILARES EN EL MERCADO”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

ALEXANDRA CATHERINE FLORES SANTANA

RIOBAMBA – ECUADOR

2012

DEDICATORIA

Este trabajo dedico con mucho amor a Dios JEHOVA por ser el creador de lo maravilloso que existe en el universo, a mi hijo MATEO EMILIANO que a través del brillo de sus ojos permitió que nunca me diera por vencida.

A mis padres Marco y Mercedes por ser un pilar fundamental en mi vida.

A mis hermanos Juan y Antonieta por su ayuda incondicional.

AGRADECIMIENTO

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Al Laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador por el apoyo brindado en la realización del trabajo investigativo y de manera especial al Dr. Rodrigo Peña Gerente General.

Al Dr. Pablo Naveda por su valiosa colaboración y asesoramiento en la dirección de la presente Tesis.

A BQF Fausto Contero Miembro del Tribunal de Tesis por el gran aporte brindado en la elaboración del trabajo.

A todas las personas que colaboraron de cualquier manera para la culminación de este trabajo de investigación.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: **“DESARROLLO, CONTROL DE CALIDAD Y COMPRACION DE UNA TABLETA DE MELOXICAM CON TRES SIMILARES EN EL MERCADO”**, de responsabilidad del Alexandra Catherine Flores Santana ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

NOMBRE	FIRMA	FECHA
Dra. Yolanda Díaz DECANA FAC. CIENCIAS	-----	-----
Dr. Luis Guevara DIRECTOR ESCUELA BIOQUÍMICA Y FARMACIA	-----	-----
Dr. Pablo Naveda DIRECTOR DE TESIS	-----	-----
BQF. Fausto Contero. MIEMBRO DEL TRIBUNAL	-----	-----
Tc. Carlos Rodríguez DIRECTOR CENTRO DE DOCUMENTACIÓN	-----	-----
NOTA DE TESIS ESCRITA	-----	

Yo, Alexandra Catherine Flores Santana, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO.

ALEXANDRA CATHERINE FLORES SANTANA

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abs	Absorbancia
c	Concentración
°C	Grados Celsius
Ejm	Ejemplo
FF	Forma farmacéutica
FU	Fórmula Unitaria
Hg	Pérdida en peso por desecación (%)
kgf	Kilogramo fuerza
L	Litro
M	Masa de la cápsula vacía
M ₁	Masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g.)
M ₂	Masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g.)
Máx.	Máximo
mg	Miligramos
min	Minutos
Nº	Número
NMP	Número más probable
nm	Nanómetros
OMS	Organización Mundial de la Salud
Pág.	Página
P	Peso
p/v	Peso por volumen
pH	Potencial de hidrógeno
p.a.	Principio activo
PVP	Polivítilpirrolidona
pe	Punto de ebullición
pf	Punto de fusión
rpm	Revoluciones por minuto
SNC	Sistema Nervioso Central

T	Temperatura
UFC	Unidades Formadoras de Colonia
USP	The United Status Pharcopeia (Fármacopea de los Estados Unidos)
UV	Ultravioleta (luz)

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE ANEXOS

INTRODUCCIÓN

1 MARCO TEÓRICO.....	- 14 -
1.1 TABLETAS O COMPRIMIDOS	- 14 -
1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS	- 2 -
1.3 PARTES Y PROPIEDADES DE LOS COMPRIMIDOS	- 3 -
1.4 COMPOSICIÓN DE LOS COMPRIMIDOS	- 4 -
1.5 DILUYENTE.....	- 7 -
1.6 MÉTODOS DE FABRICACIÓN	- 8 -
1.7 CONTROL DE CALIDAD DEL COMPRIMIDO	- 10 -
1.8 FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.....	- 18 -
1.9 OXICAMS.....	- 24 -
2. PARTE EXPERIMENTAL	- 27 -
2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN	- 27 -
2.2 MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS	- 27 -
2.3 MÉTODOS.....	- 29 -
2.3.3 DETERMINACIÓN DE LAS CANTIDADES Y TIPOS DE EXCIPIENTES ADECUADOS PARA LA FORMULACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS.....	- 39 -
2.3.4 CONTROL DE CALIDAD DE LA FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS	- 41 -
2.3.5 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS ELABORADOS.....	- 42 -
3. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	- 51 -
3.1 CONTROL DE CALIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO (MELOXICAM).....	- 51 -
3.2 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXCIPIENTES.....	- 54 -
3.5 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM LABORATORIOS LIFE	- 69 -

3.6 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM LABORATORIOS LAMOSAN.....	- 75 -
3.6.4 DUREZA.....	- 78 -
3.6.5 FRIABILIDAD	- 78 -
3.6.6 DESINTEGRACIÓN	- 79 -
3.6.7 VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	- 80 -
3.6.8 DISOLUCIÓN	- 80 -
3.6.9 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	- 81 -
3.6.10 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE LABORATORIOS NIFA.....	- 82 -
3.7.1 ASPECTO	- 82 -
3.7.2 ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS	- 82 -
3.7.3 VARIACIÓN DE PESO.....	- 83 -
3.7.4 DUREZA.....	- 84 -
3.7.5 FRIABILIDAD	- 85 -
3.7.6 DESINTEGRACIÓN	- 86 -
3.7.7 VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	- 86 -
3.7.8 DISOLUCIÓN	- 87 -
3.7.9 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	- 88 -
3.7.10 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA DUREZA.....	- 88 -
3.7.11 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA FRIABILIDAD.....	- 90 -
3.7.12 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA DESINTEGRACIÓN.....	- 92 -
3.7.14 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA VALORACIÓN DE DISOLUCION.....	- 96 -
3.7.15 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA VALORACIÓN DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.....	- 98 -
4. CONCLUSIONES	- 101 -
5. RECOMENDACIONES	- 103 -
6. RESUMEN.....	- 104 -
SUMARY	- 105 -
8. BIBLIOGRAFIA	- 106 -
9. ANEXOS.....	- 109 -

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO N°. 1 Excipientes utilizados con sus respectivos proveedores.	31
CUADRO N°. 2 Resultados de la determinación de humedad o pérdida por secado de Meloxicam principio activo .Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador.Septiembre 2011.....	49
CUADRO N°. 3 Resultados de la valoración de Meloxicam principio activo por espectrofotometria Realizado en el laboratorio Neo- Fármaco del Ecuador.Septiembre 2011	50
CUADRO N°. 4 Resultados de la solubilidad de Meloxicam principio activo Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador.Septiembre 2011.	51
CUADRO N°. 5 Resultados de la determinación de aerobios mesófilos totales, coliformes totales, coliformes fecales, mohos y levaduras en de Meloxicam principio activo Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador.Septiembre 2011.	51
CUADRO N°. 6 Reporte ANALÍTICO de polivilpirrolidona (PVP) utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011.....	52
CUADRO N°. 7 Resultados de la determinación de cloruros del estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	53
CUADRO N°. 8 Resultados de la determinación de sulfatos del estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	53
CUADRO N°. 9 Resultados de la determinación de acidez o alcalinidad del estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	54
CUADRO N°. 10 Resultados de la pérdida por calentamiento del estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	54
CUADRO N°. 11 Resultados de la valoración del estearato de magnesio utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011.	
CUADRO N°. 12 Resultados de la determinación de aerobios mesófilos del estearato de magnesio utilizado como excipiente para los	

comprimidos. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	57 -
CUADRO N°. 13 Resultados de la determinación de sustancias solubles del talco utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	58 -
CUADRO N°. 14 Resultados de la pérdida por ignición del talco utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011.....	58 -
CUADRO N°. 15 Reporte analítico del almidón glicolato sodico utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	59 -
CUADRO N°. 16 Reporte analítico del almidón de maíz utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	60 -
CUADRO N°. 17 Reporte analítico de lactosa monohidratada utilizado como excipiente para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	61 -
CUADRO N°. 18 Resultado de la determinación de humedad del granulado para los comprimidos. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	62 -
CUADRO N°. 19 Resultado del análisis sensorial de los comprimidos de 280 mg elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	62 -
CUADRO N°. 20 Resultado del análisis geométrico de los comprimidos de 280 mg elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	63 -
CUADRO N°. 21 Resultado de la variación de peso de los comprimidos de 280 mg. elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	64 -
CUADRO N°. 22 Resultado de dureza de los comprimidos de 280 mg. elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	65 -
CUADRO N°. 23 Resultado de friabilidad de los comprimidos de 280 mg. elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador.....	65 -
CUADRO N°. 24 Resultado de desintegración de los comprimidos de 280 mg. elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011.....	66 -

CUADRO N°. 25 Resultado de la valoración del principio activo de los comprimidos de 280 mg. elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	67 -
CUADRO N°. 26 Resultado de la disolución de los comprimidos de 280 mg. elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	67 -
CUADRO N°. 27 Resultado de la uniformidad de contenido de los comprimidos de 280 mg. elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	68 -
CUADRO N°. 28 Resultado del análisis sensorial de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Life Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	69 -
CUADRO N°. 29 Resultado del análisis geométrico de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Life Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	69 -
CUADRO N°. 30 Resultado de la variación de peso de los comprimidos de 180 mg. mg de laboratorios Life Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	70 -
CUADRO N°. 31 Resultado de dureza de los comprimidos de 180 mg. mg de laboratorios Life Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	71 -
CUADRO N°. 32 Resultado de friabilidad de los comprimidos de 180 mg. mg de laboratorios Life Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	72 -
CUADRO N°. 33 Resultado de desintegración de los comprimidos de 180 mg. mg de laboratorios Life Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	73 -
CUADRO N°. 34 Resultado de la valoración del principio activo de los comprimidos de 180 mg. mg de laboratorios Life Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	73 -
CUADRO N°. 35 Resultado de la disolución de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Life Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	74 -
CUADRO N°. 36 Resultado de la de los comprimidos de 180 mg. de laboratorios Life Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador - viii - bre 2011	75 -
CUADRO N°. 37 Resultado del análisis sensorial de los comprimidos de 180 mg del laboratorio Lamosan Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	75 -
CUADRO N°. 38 Resultado del análisis geométrico de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Lamosan Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	76 -

CUADRO N°. 39 Resultado de la variación de peso de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Lamosan Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 77 -
CUADRO N°. 40 Resultado de dureza de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Lamosan Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 78 -
CUADRO N°. 41 Resultado de friabilidad de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Lamosan Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 78 -
CUADRO N°. 42 Resultado de desintegración de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Lamosan Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 79 -
CUADRO N°. 43 Resultado de la valoración del principio activo de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Lamosan Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 80 -
CUADRO N°. 44 Resultado de la disolución de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Lamosan Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 80 -
CUADRO N°. 45 Resultado de la uniformidad de contenido de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Lamosan Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011.....	- 81 -
CUADRO N°. 46 Resultado del análisis sensorial de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Nifa Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 82 -
CUADRO N°. 47 Resultado del análisis geométrico de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Nifa Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 82 -
CUADRO N°. 48 Resultado de la variación de peso de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Nifa Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 83 -
CUADRO N°. 49 Resultado de dureza de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Nifa Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 84 -
CUADRO N°. 50 Resultado de friabilidad de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Nifa Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecua - ix - bre 2011	- 85 -
CUADRO N°. 51 Resultado de desintegración de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Nifa Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 86 -
CUADRO N°. 52 Resultado de la valoración del principio activo de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Nifa Realizado	

en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 86 -
CUADRO N°. 53 Resultado de la disolución de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Nifa Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011	- 87 -
CUADRO N°. 54 Resultado de la uniformidad de contenido de los comprimidos de 180 mg de laboratorios Nifa Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador Septiembre 2011.....	- 88 -
CUADRO N°. 55 Resultado del análisis de varianza para la dureza de los cuatro laboratorios descritos de los comprimidos de Meloxicam.....	- 88 -
CUADRO N°. 56 Resultado de análisis de varianza para la friabilidad de los cuatro laboratorios descritos de los comprimidos de Meloxicam	- 90 -
CUADRO N°. 57 Resultado de análisis de varianza para la desintegración de los cuatro laboratorios descritos de los comprimidos de Meloxicam	- 92 -
CUADRO N°. 58 Resultado del análisis de valoración de principio activo de los cuatro laboratorios descritos de los comprimidos de Meloxicam	- 94 -
CUADRO N°. 59 Resultado de análisis de varianza para la disolución de los cuatro laboratorios descritos de los comprimidos de Meloxicam	- 96 -
CUADRO N°. 60 Resultado de la análisis de varianza para la uniformidad de contenido de los cuatro laboratorios descritos de los comprimidos de Meloxicam.....	- 98 -

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA N°. 1 PROCESO DE MANUFACTURA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR	- 109 -
FOTOGRAFÍA N°. 2 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD EN EL GRANULADO PREVIO A LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS DE 280 mg REALIZADO EN LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR.....	- 110 -
FOTOGRAFÍA N°. 3 CONTROL DE PESOS EN LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS DE 280 mg REALIZADO EN LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR	- 111 -
FOTOGRAFÍA N°. 4 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM DE NEO-FÁRMACO CON LOS COMPRIMIDOS DE LOS TRES LABORATORIOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO SEPTIEMBRE 2011	- 112 -
FOTOGRAFÍA N°. 5 RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM DE NEO-FÁRMACO, CON LOS COMPRIMIDOS DE LOS TRES LABORATORIOS.....	- 113 -

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N°. 1 PROCESO DE MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS.....	- 109 -
ANEXO N°. 2 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD	- 110 -
ANEXO N°. 3 CONTROL DE PESOS	- 111 -
ANEXO N°. 4 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM DE NEO-FÁRMACO COMO LOS TRES DE LABORATORIOS EXISTENTES	- 112 -
ANEXO N°. 5 CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM.....	- 113 -

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No. 1	Resultado estadístico de la dureza de los comprimidos de Meloxicam. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador	88
GRÁFICO No. 2	Resultado estadístico de friabilidad de los comprimidos de Meloxicam.. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador	90
GRÁFICO No. 3	Resultado estadístico de la valoración del principio activo de los comprimidos Meloxicam. Realizado en el labora torio Neo-Fármaco del Ecuador.....	92
GRÁFICO No. 4	Resultado estadístico de desintegración de los comprimidos de Meloxicam. .Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador.....	93
GRÁFICO No. 5	Resultado estadístico de la disolución de los comprimidos de Meloxicam. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador	95
GRÁFICO No. 6	Resultado estadístico de la uniformidad de contenido de los comprimidos de Meloxicam.. Realizado en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador	97

INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo tecnológico alcanzado en las últimas décadas, la administración de formas sólidas orales ha ocupado un lugar de mucha importancia. Los comprimidos o tabletas se han empleado en forma muy amplia desde la segunda mitad del siglo XIX y actualmente constituyen una de las formas farmacéuticas de mayor utilización, forman parte del 40% de todos los medicamentos que se encuentran en el mercado farmacéutico. Este alto porcentaje se explica porque ofrece algunas ventajas para su uso: facilidad de administración, precisión en la dosificación, durabilidad de las características físicas por periodos extensos de almacenamiento, excelente estabilidad física, química, farmacéutica y Farmacológica. (3)

Un fármaco ya no se caracteriza únicamente por su acción sobre el organismo, es decir, por su Farmacodinamia, sino también por el efecto que, a través de procesos Farmacocinéticas de absorción, distribución, metabolismo y excreción, ejerce sobre él el propio organismo. Surgió la Biofarmacia como nexo de unión entre la Farmacocinética y la Tecnología Farmacéutica, derivando la investigación galénica hacia la obtención de formas farmacéuticas que, además de desarrollar las funciones clásicamente definidas, logren que el fármaco se libere en el lugar adecuado del organismo y de tal forma que asegure la correcta absorción con el fin de obtener una curva de concentración plasmática que resulte óptima en cuanto a efecto y tolerancia (12)

El Meloxicam disminuye significativamente síntomas como dolor y rigidez en los pacientes, con una baja incidencia de efectos secundarios gastrointestinales. Este fármaco es un AINE que posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas Su mecanismo de acción está relacionado con la inhibición selectiva, a dosis terapéuticas, de la ciclooxigenasa (COX).

En este trabajo de investigación se desarrolló una tableta o comprimido de Meloxicam que cumpla con todos los parámetros físicos, químicos y microbiológicos de control de calidad tanto en materia prima como producto terminado. Esta tableta o comprimido se comparara con tres tabletas comerciales de los siguientes Laboratorios Nifa, Lamosan y Life.

CAPÍTULO I

1 MARCO TEÓRICO

1.1 TABLETAS O COMPRIMIDOS

Son formas farmacéuticas solidas que contiene uno o más principios activos con excipientes como por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, pueden estar presentes colorantes y saborizantes .Se consiguen en una amplia variedad de tamaños, formas y marcas superficiales (1).

Pueden ser obtenidas por compresión ejerciendo altas presiones sobre polvos o granulados, empleando para ello equipos mecánicos provistos de matrices y punzones apropiados o también por moldeo. (1)

La vía oral para administración de los medicamentos es el método más importante de administración de principios activos con el fin de lograr un efecto sistémico. Dentro de las formas farmacéuticas que son administradas oralmente, los comprimidos son las preferidas, debido a su mayor exactitud en la dosificación, menor volumen de administración, alta estabilidad, posibilidades de enmascarar sabores y olores desagradables, facilidad de transporte y almacenamiento.(2)

Las ventajas que ofrecen los comprimidos son numerosas:

- Pueden llevar una gran dosis de medicamento en un pequeño volumen.
- Permite enmascarar el sabor de los medicamentos.
- Precisión en la dosificación.
- El principio activo es más estable bajo esta forma que en solución.

- Bajo costo de fabricación industrial.
- Se puede administrar medicamentos insolubles en agua.
- Se puede recubrir fácilmente el principio activo para facilitar la administración o con un fin terapéutico local (recubrimiento entérico).
- Facilidad de administrar y mejor manejo durante los procesos de envase, empaque y embalaje. (2)

Sin embargo, presentan algunas desventajas que deben ser señaladas, tales como:

- Algunos principios activos resulta sumamente difícil de comprimir, debido a su estructura cristalina, amorfa y baja densidad.
- Cuando los principios activos presentan un sabor u olor desagradable, será necesario cubrir el comprimido para su enmascaramiento. En tales casos las cápsulas pueden ser más ventajosas por ofrecer un proceso más simple y menos costoso. (8)

Los comprimidos pueden presentarse en varias formas: cilíndrica, cúbica, ovalada, triangulares, etc. Igualmente pueden tener diferentes pesos y tamaño, dependiendo de la formulación y de cómo van a ser administradas. (2)

Los comprimidos pueden recubrirse para proteger sus componentes de factores ambientales, como aire, humedad, luz, enmascarar sabores u olores desagradables, mejorar la apariencia y controlar el sitio de liberación del principio activo en el tracto gastrointestinal. (12)

1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Se clasifican en:

- Tabletas o comprimidos per orales, destinadas a introducirse en la boca y luego ser tragadas.

- Tabletas o comprimidos bucales, que se colocan en la fosa malar y se adhieren a la mucosa con la ayuda de un agente adherente.
- Tabletas o comprimidos solubles lentamente en la boca para tratar afecciones de la cavidad bucofaríngea.
- Tabletas o comprimidos sublinguales, destinados a ser depositadas bajo la lengua, desde donde son absorbidas.
- Tabletas o comprimidos efervescentes que se disgregan y disuelven en agua, con desprendimiento de anhídrido carbónico, formando una bebida efervescente lista para ingerir.
- Tabletas o comprimidos con cubierta puntadas o estratificadas ,usadas para preparados de combinación ,en los cuales los principios activos deben separarse uno de otros por motivos de estabilidad (intolerancia física o química)o cuando dos sustancias activas deben liberarse de la forma farmacéutica a velocidades diferentes
- Tabletas o comprimidos recubiertos, se recubren con una fina capa de laca, el laqueado puede regular la liberación y, con ello, la velocidad de absorción, así como el lugar de absorción de la sustancia activa.(12)

1.3 PARTES Y PROPIEDADES DE LOS COMPRIMIDOS

La parte central y fundamental de un comprimido es el núcleo. Los comprimidos sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos es simple, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una prensa y compactarlo entre dos punzones. (10)

Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la comprensión, y, a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras parte; por otro, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. (10)

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación, para su transformación en comprimidos mediante la compresión. (2)

1.4 COMPOSICIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Los comprimidos son formados por compresión de principios activos en polvo, cristales o granulados cuales se han combinado con materiales inertes o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel de acuerdo en el comprimido terminado (2).

1.4.1 PRINCIPIO ACTIVO

La sustancia activa o principio activo es aquella que produce el efecto farmacológico para el que está destinado el producto, su dosificación se encuentra establecida en las Farmacopeas oficiales y en los tratados de Farmacología. (12)

1.4.2 EXCIPIENTES

Los excipientes sustancias auxiliares en la formulación, suelen clasificarse en dos grandes grupos, que se relacionan con el papel que cumplen estas sustancias en la formulación.

Se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que asegure la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de una o más sustancias activas, así como dar una consistencia adecuada a la preparación.

Los excipientes, tienen que cumplir con una serie de propiedades como: porosidad, densidad de partículas, propiedad de flujo, compactación y otros.

En el primer grupo se incluyen aquellos materiales que ayudan a los procesos de granulación y/o ayudan a impartir las características de compresión satisfactoria a la formulación; en este grupo se menciona: aglutinantes o granuladores, lubricantes y diluyentes.

En el segundo grupo se incluyen aquellos materiales que ayudan a generar las características físicas y farmacéuticas deseadas en el producto final; en este grupo se incluye: desintegradores, colorantes, agentes de sabor, edulcorantes. (12)

1.4.3 AGLUTINANTES O GRANULADORES

Estos materiales se utilizan para impedir cualidades cohesivas a los polvos que integran el granulado; es decir aglutinan a los polvos en la forma más unida para que mantengan su cohesión durante el proceso, lo cual asegura que el comprimido permanezca intacto después de la compresión; además permiten que los gránulos pueden adquirir el tamaño y dureza indispensables para su uso. (11)

Hay una gran variedad de aglutinantes entre los cuales podemos citar:

- Goma acacia
- Goma tragacanto
- Gelatina
- Azúcar
- Almidón
- Alginatos
- Metil celulosa
- Etil celulosa
- PVP

Almidón de maíz

Masas blancas irregulares y angulares de polvo fino, inodoro y tenue sabor característico. Gránulos poligonales redondeados o esferoides de unas 35 μ de diámetro que tiene una hendidura circular.

Posee propiedades absorbentes y demulcentes. Se usa como polvo para espolvorear en diversos preparados dermatológicos así como recursos farmacéuticos. (17)

1.4.3.1 Polivinilpirrolidona (PVP)

Puede usarse en soluciones acuosas o alcohólicas. Esta versatilidad le ha dado mayor popularidad. Las concentraciones van desde el 2% y varía considerablemente.

Debemos señalar que las soluciones de cohesivos se suelen preparar en peso y no en volumen. Esto se hace para que el formulador pueda determinar el peso de los sólidos que se han añadido a la granulación y debe tenerse en cuenta al determinar el peso de la tableta comprimida que contendrá la cantidad declarada del agente terapéutico. (11)

El campo de aplicación más amplio se centra en los productos capilares, generalmente fijadores y moldeadores, tanto en forma de gel o en pulverizadores. También encuentran aplicación en maquillajes, protectores solares, cremas y lociones. (14)

1.4.4 LUBRICANTES

En la formulación de comprimidos y durante el trabajo de estos en el proceso de compresión, se presentan tres problemas fundamentales:

- El correcto y continuo flujo de caída del granulado desde la tolva alimentadora hacia la matriz de la maquina tableteadora, para que se produzca la compresión
- La fricción entre las partículas de los materiales del granulado y fricción entre partículas, la matriz y punzones de la tableteadora
- La adherencia de los materiales del granulado a las superficies de punzones y matrices

Estos problemas deben ser resueltos en la formulación de comprimidos con la inclusión de lubricantes los cuales perfectamente balanceados en la formulación evitan y corrigen estos problemas.

Estearato de magnesio

Polvo blanco, ligero, fino, inodoro o con ligero olor a ácido esteárico, untuoso al tacto. Es un compuesto de magnesio, mezcla de ácidos orgánicos sólidos, obtenidos de grasas; contiene principalmente proporciones variables de estearato y palmitato de magnesio. Los ácidos grasos son de fuentes comestibles. Contiene no menos del 4,0 por ciento y no más del 5,0 por ciento de magnesio calculado con referencia a la sustancia seca. La fracción de ácidos grasos contiene no menos del 40,0 por ciento de ácido esteárico y la suma de ácido esteárico y ácido palmítico no es menor de 90,0 por ciento. Es usado como lubricante, hidrofugante, antiapelmazante, demulcente y aditivo para productos cosméticos y farmacéuticos. (15)

Talco

Polvo cristalino muy fino, blanco o blanco grisáceo untuoso al tacto, que se adhiere con facilidad a la piel y está libre de asperezas. Su uso medicinal como polvo para espolvorear depende de sus efectos desecantes y lubricantes, se emplea como lubricante en la elaboración de comprimidos y como polvo para espolvorear al hacer supositorios a mano. Las partículas son teñidas por una solución de azul de metileno en alcohol de 95%.(12)

1.5 DILUYENTE

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño práctico para la compresión.

Es fundamental, por consiguiente, que el diluyente presente unas adecuadas características de compresión, las cuales van a depender de numerosos factores, tales como cristalinidad, agua de cristalización y estructura macro y microscópica.

Muchos de los diluyentes clásicos para tabletas han sido modificados actualmente para proveer fluidez y compresibilidad, lo cual permite tener una deformación plástica en muchos casos como el tamaño de gránulos formados durante la tradicional granulación húmeda.

1.5.1 LACTOSA MONOHIDRATADA

Masa dura o polvo cristalinos blanco cremoso de tenue sabor dulce e inodoro; estable al aire, pero absorbe con facilidad los olores.

Diluyente que se usa en partículas en medicina y farmacia. La lactosa suele ser un componente del medio que se usa en la preparación farmacéutica. (18)

1.6 MÉTODOS DE FABRICACIÓN

Los materiales que van a ser comprimidos pueden seguir los siguientes métodos:

- Compresión directa.
- Granulación por compresión o vía seca, doble compresión.
- Granulación húmeda. (48m)

1.6.1 COMPRESIÓN DIRECTA

Es el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvo de las sustancias activas y excipientes apropiados, los cuales fluyen uniformemente en la cavidad de la matriz formando un compacto firme, no siendo necesario el pre-tratamiento de las mezclas de los polvos por granulación húmeda y seca.

Este es el proceso ideal para el ahorro de operaciones y costos; comprende tres pasos:

- Tamizado o molienda
- Mezcla final
- Compresión

Ventajas

Permite eliminar etapas de fabricación, reduciendo costo de energía, tiempo de fabricación, equipos instalaciones y mano de obra.

Disminuye la manipulación de ingredientes de esta forma disminuye el peligro de contaminación microbiológica y cruzada.

Las tabletas obtenidas tienen una desintegración y disolución más rápida. (17)

Desventajas

- Materia prima costosa.
- Fármacos con dosis elevadas pueden presentar problemas de compresibilidad, flujo y lubricación.
- Fármacos con dosis muy pequeñas pueden presentar problemas de uniformidad de contenido.
- Las características son críticas para el proceso.
- Se necesita de un tamaño y distribución de partículas adecuado entre fármaco y excipientes. (17)

1.6.2 GRANULACIÓN SECA

Este proceso consiste en crear unos aglomerados llamados lingotes, que luego serán desmoronados obteniendo un granulado de mejor uniformidad que el inicial y se podrá comprimir con mayor facilidad. Este proceso requiere de seis pasos:

- Mezcla
- Pre-compresión

- Molienda
- Tamizado
- Mezcla final

1.6.3 GRANULACIÓN HÚMEDA

La granulación húmeda es el método clásico de elaboración de comprimidos que tiene por objeto aumentar el tamaño de partículas y mejorar las propiedades de flujo. Es la forma más compleja y consiste de seis pasos:

- Mezcla
- Amasado
- Granulado Húmedo
- Secado
- Granulación seca
- Mezcla final
- Compactación

El proceso de granulación húmeda pretende transformar partículas irregulares, de tamaño muy variado, a veces pequeño de composición muy pequeña. (19)

1.7 CONTROL DE CALIDAD DEL COMPRIMIDO

El concepto actual de calidad difiere notablemente del que existía hace unas décadas.

Entonces se buscaba sobre todo controles de calidad en las distintas fases de elaboración de formas farmacéuticas: control de materias primas y materias de acondicionamiento, control en proceso y control en producto terminado. Si los diferentes controles de calidad resultaban correctos, se estimaba que la calidad del producto final era aceptable. (21)

Hoy en día se considera que el sistema de control de calidad por etapas o sectorial, no es suficiente y lo que intenta aplicar es el concepto de **“garantía de calidad”**.

Este concepto abarca, además de los controles de calidad básicos ya mencionados, el concepto de operar de acuerdo a unas normas que disminuyan el riesgo de errores en la elaboración de medicamentos y garantizar la obtención de un producto final con calidad prevista durante el tiempo de validez establecido en el material acondicionamiento (21).

Como conclusión podemos decir que la garantía de calidad se puede definir como la “suma total actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto”.

Este sistema sustituye al concepto antiguo que suponía que la calidad es competencia únicamente del servicio de control de calidad del laboratorio farmacéutico. El objetivo de sistema de garantía de calidad es conseguir que todo salga bien desde el principio, con la ayuda de todo el personal que participa en las distintas fases de consecución de un producto farmacéutico (2)

Para conseguir un adecuado aseguramiento de calidad, se ha establecido una norma ya vigente en la Industria Farmacéutica a nivel ministerio con la denominación en España de “Normas de correcta Fabricación” (CNF) y que tienen carácter obligatorio.

A nivel de la Oficina de Farmacia se han establecido las denominadas “Normas de correcta Fabricación de fórmulas, que de momento tienen el carácter Magistrales y preparaciones Oficinales” que de momento tienen el carácter de recomendación con el fin de que el farmacéutico formulador se vaya adaptando progresivamente a una forma de operar homogénea para que al conseguir la mayor calidad posible en la elaboración de formulaciones magistrales y oficinales, cumplir con el mandato de la Ley del Medicamento (25/1990 del 20 de Diciembre) (2)

Es importante además que a los comprimidos producidos se someta al control analítico con el fin de asegurar el cumplimiento total de las especificaciones. Se puede señalar dos grupos importantes de controles.

1.7.1 CONTROL EN PROCESO

Los controles físico químicos se llevan a cabo para poder realizar los ajustes necesarios al producto al inicio y durante el proceso de fabricación, detectando a tiempo cualquier parámetro que no se encuentre dentro de las especificaciones establecidas.

El control de humedad del granulado antes de su compresión se determina mediante la evaporación del líquido remanente en el granulado y la expresión de la pérdida de peso en por ciento. La técnica más común y eficiente de determinación el empleo de balanzas con una fuente de calor acoplada, la cual utiliza una lámpara infrarroja y que brinda directamente el por ciento de peso perdido al evaporarse el líquido. Se puede utilizar otros métodos para la determinación de humedad como es el de la determinación de humedad por el método de la estufa caliente. Se considera teóricamente que un granulado en buenas condiciones debe tener una humedad residual mayor del cero por ciento pero menor del dos por ciento, aunque en la práctica hay granulados con una humedad residual superior al dos por ciento que fluyen y comprimen bien, por lo que no se puede absolutizar este límite teórico.(12)

1.7.2 CONTROLES EN PRODUCTO TERMINADO

Cuando el proceso ha terminado se debe efectuar los siguientes análisis según la USP como son el aspecto, peso medio, identificación y valoración del principio activo dureza, friabilidad, desintegración. disolución (18)

1.7.2.1 PARÁMETROS DE COMPROBACIÓN DE CALIDAD.

A) Aspecto

El tamaño y forma del comprimido determina el tipo de empaque, la tableteadora a utilizar para optimizar los costos de producción; debido a que las medidas de los punzones y las matrices son estándar. El diámetro y la forma tanto del punzón y la matriz respectivamente determinaran la forma de los comprimidos (15)

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de tabletas determinaran su peso.

Los factores que influyen en el grosor de las tabletas son:

- Las propiedades físicas de las materias primas incluyendo la forma cristalina y la densidad verdadera y aparente
- Las longitudes de los punzones superiores e inferiores
- Las propiedades de granulación incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.
- El color es una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del paciente; el color debe ser uniforme de lote a lote especialmente en las tabletas recubiertas.
- Aparte del color el olor es un factor importante ya que cambios indican contaminación microbiana especialmente cuando se utilizan excipientes como almidón celulosa, lactosa, gelatina, etc. (9) (10) (11)

b) Variación de peso

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas

mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices (11) (12)

c) Resistencia a la presión (Dureza)

La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso depende de su dureza (9)

Para este ensayo se cuenta con varios equipos:

Stokes Mosanto-Hardness-Tester: Este instrumento mide la fuerza requerida para romper la tableta al aplicar diametralmente en ella se fuerza generada por un resorte. La fuerza se mide en Kilogramos (9)

Strong-Cobb-Tablet-Hardness-Teste: Mide la fuerza aplicada diametralmente para romper la tableta .La fuerza proviene de una bomba neumática accionada a mano. A medida que aumenta la presión, un émbolo presiona contra la tableta colocada en un yunque. El punto de rotura fina aparece en un dial calibrado en 30 unidades arbitrarias. (9)

Pfizer-Tablet-Hardness-Tester Funciona como si fuera una pinza común. La fuerza necesaria para romper la tableta se registra en un dial y puede expresarse en Kilogramos o en libras de fuerza. (9)

Medidor de Heberlein/Schleuniger: Este elimina la variabilidad propia del operador. El equipo tiene un par de mordazas que se desplazan en forma horizontal y que cuando se ponen en contacto con el comprimido, accionan un distribuidor de presión y la aguja que marca el medidor de la presión, la cual se lee en un dial calibrado en N o Kg-f (12)

d) Friabilidad

Esta es una prueba relacionada con la dureza, En vez de medir la fuerza requerida para aplastar una tableta, mide la resistencia de los comprimidos al desgaste por fricción o caída y servirá para comprender como funciona el comprimido al resistir los esfuerzos mecánicos a los que es sometido en los procesos de envasado, barnizado o grageado y transporte 12)

Para realizar este control se usa diferentes métodos:

Ensayo de caída: Es la prueba más sencilla, se deja caer una tableta, desde un metro de altura, sobre una plancha de madera. La tableta no deberá romperse ni descorcharse. Este ensayo que figura en la Farmacopea rusa, sirve únicamente como ensayo cualitativo (17)

Prueba de agitación: La determinación de la abrasión por agitación es posible por medio de un tubito de tabletas con un diámetro que corresponda al de las tabletas a ensayar, se llena hasta con la mitad con tabletas (sin polvo y exactamente pesadas) y se introduce en una maquina agitadora que lo mueve en dirección de su eje longitudinal. La agitación se prolonga durante un tiempo determinado, a una velocidad también determinada y luego se vuelve a pesar las tabletas tras haberlas desempolvado cuidadosamente. La diferencia de peso (desgaste) no debe ser mayor del 3% (12).

Roche-Friabilator, erweka-Abriebprufgerat Type TAP: Las tabletas se someten a un efecto de abrasión por tambor, agitación y golpeteo. En un tambor giratorio de plexiglás (de 30.5cm de diámetro y 3.5cm de altura) existe una pasadera arqueada dispuesta en sentido radial que, en su giro recoge y transporta a las tabletas hasta el eje del tambor, desde donde, girando o resbalando, caen al fondo del sistema. Aquí ruedan hasta el giro siguiente.

Son tomadas de nuevo por la pasadera, la velocidad del giro del tambor es variable. En la posición 1 de velocidad se obtiene 100 giros en 4 minutos el desgaste (friabilidad) no debe pasar del 0.8% (12).

e) Desintegración

La prueba de desintegración es solo una medida de tiempo necesario, bajo un conjunto de condiciones, para que un grupo de comprimidos se desintegre en partículas (11).

La desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, el tipo y la cantidad de aglutinante y de desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación (18).

Para los comprimidos compactados no recubiertos el líquido de prueba suele ser agua a 37°C, pero en algunos casos las monografías indican que puede utilizarse jugo gástrico simulado TS (15).

La mayoría de tipos existentes de tabletas existen son de medicación peroral y solo se ingieren tras su disgregación en agua, es general el agua a 20 °C, la que se emplea como líquido de ensayo. En casos especiales se usa agua a 37°C. En las tabletas cuya disgregación ha de tener lugar en el tracto gastrointestinal, se utilizan jugos digestivos artificiales cuyo valor en pH y parcialmente en viscosidad (sustancias mucosas) son semejantes a los de los fluidos naturales. Puesto que las tabletas se disgregan hasta partículas de polvo, pasando por el estado de granulado, muchos dispositivos de ensayo poseen un tamiz con amplitud de malla normalizada y la disgregación se da solo terminada cuando todas las partículas disgregadas han pasado a través del tamiz. (8)

Es esencial que durante la disgregación se agite el líquido de ensayo, aunque esto realmente no tendría sentido si no se dispone de datos concretos sobre el tipo y número de movimientos a efectuar.

f) Uniformidad de contenido

El peso no puede utilizarse como indicador de potencia del fármaco corresponda al 90-95% del peso total de las tabletas. Por tal razón, en las tabletas con pequeñas concentraciones del fármaco una buena variación de peso no asegura una buena uniformidad de contenido y viceversa. Para asegurar la potencia de bajas concentraciones del fármaco se lleva a cabo la prueba de uniformidad de contenido. (11)(12)

g) Disolución

Como la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libere el fármaco, se realiza la prueba de disolución ya que las tabletas deben primero disolverse en el tracto gastrointestinal para absorberse. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas. Para los fármacos que tiene buena absorción en el tracto GI (los ácidos) deben disolverse rápidamente. El estudio más confiable sería el de biodisponibilidad pero tiene inconvenientes como el tiempo requerido, se necesita personal altamente calificado, poca precisión entre las medidas y la fase adecuada de la enfermedad en la que se deba realizar.

Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que éstos sean clínicamente efectivos.

El agua es el solvente preferido pero como a medida que se disuelve el fármaco cambia también el pH se debe agregar un buffer. El pH debe ser similar al que tendrá el fármaco en el sitio de absorción. Los medicamentos ácidos deben probarse en un medio ácido para mejor absorción por lo tanto deben disolver en el estómago o en la parte superior del TGI. Aquí no convendría un pH superior a 7.4. Se pueden utilizar enzimas como la pepsina y la pancreatina para preparar fluidos de simulación gástrico o intestinal.

Conviene que el volumen del medio sea de 4-5 veces superior al volumen de saturación o utilizar mezclas hidroalcohólicas para fármacos poco solubles debido a las limitaciones de volumen del equipo utilizado, además los solventes no deben absorber, reaccionar o interferir con el fármaco a utilizar. (20)

La temperatura en el equipo debe ser de 37 ± 0.5 C. Alcanzar esta temperatura generalmente demora cerca de 2 horas. Se debe evitar la evaporación y formación de burbujas en el medio. Agitaciones altas o muy bajas no son deseables porque no producirían resultados congruentes. El análisis puede hacerse continuamente o en forma intermitente, en el último debe reponerse las alícuotas de volumen tomado. En el primero el muestreado y la bomba no deben proporcionar vibración ni un mayor volumen a la solución. En los aparatos de vasos múltiples no deben existir diferencias significativas de un vaso a otro. Las alícuotas se deben filtrar antes de hacer el análisis que debe ser selectivo para el fármaco.

1.8 FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

Se denomina “fármacos antiinflamatorios no esteroideos, un heterogéneo grupo de sustancias, muchas de las cuales no tiene relación química entre sí, pero que comparten efectos comunes como modificar la reacción inflamatoria y ser analgésicos y antipiréticos .Se diferencian de los glucocorticoides en que estos son “antiinflamatorios esteroideos” .Se ha hecho común llamarlos con siglas AINE.

Siendo el dolor, la fiebre, la inflamación condiciones presentes en un sinnúmero de cuadros patológicos, no es de extrañar que los AINE sean los medicamentos de mayor prescripción y consumo. (21)

En términos generales los AINE, se absorben bien a través del tracto gastrointestinal y se metabolizan en el hígado a derivados activos o inactivos, usualmente de menor potencia que el producto original.

Tienen gran afinidad por ligarse a las proteínas plasmáticas y un volumen de distribución pequeño, se excretan principalmente por vía renal y en menor proporción por las vías biliares. Su vida media plasmática es variable: alguna vida media corta, intermedia o larga.

La mayoría de los AINE:

Son ácidos débiles y con un pKa (constante de ionización) que varía entre 3-5. Por esta razón, la proporción del fármaco no ionizado (forma liposoluble que puede atravesar membranas celulares) se incrementa a medida que el pH disminuye. La proporción del fármaco no ionizado a determinado pH influye en la distribución tisular y esto explica porque se concentran mejor en áreas de mayor acidez como estómago, médula renal y tejidos isquémicos o inflamados (20)

Toda vez que la acidez del líquido sinovial se incrementa con la inflamación, los AINE se concentran bien en las articulaciones inflamadas, a pesar de la fracción libre en el plasma sea pequeña. Por cuanto el paso o transferencia del plasma al líquido sinovial es lento puede haber diferencias sustantivas entre la concentración plasmática y la sinovial en un momento dado.

Los AINE más liposolubles tienen la capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica y llegar con mayor eficacia al sistema nervioso central.

1.8.1 CLASIFICACIÓN DE LOS AINE

El número de AINE ha aumentado ostensiblemente en los últimos tiempos. Cualquier clasificación será incompleta ya que cada vez aparecen nuevas moléculas.

Podemos clasificarlos en cuatro grupos principales:

1. Ácidos Carboxílicos

- Derivados del ácido salicílico
- Derivados del ácido acético
- Derivados del ácido propiónico (propanoico)
- Derivados del ácido fenámico.

2. Ácidos enólicos

- Pirazolonas
- Oxicamos

3. Alcanonas

4. Grupo misceláneos

1.8.2 Efectos Farmacológicos

Las propiedades comunes a este grupo de fármacos se revisan a continuación. Las especificaciones se mencionaran en la descripción individual.

Tres son los principales efectos Farmacológicos:

- Efecto antipirético: bajan la fiebre
- Efecto analgésico: alivian determinados tipos de dolor
- Efecto antiinflamatorio: modifican la reacción inflamatoria

En general, todos estos efectos están relacionados con la acción primaria de los fármacos:

La inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Y por tanto la inhibición de la producción prostaglandinas y tromboxanos. (25)

1.8.2 EFECTO ANTIPIRÉTICO

El calor en el organismo vivo es producido por todos los procesos metabólicos.

Durante el reposo la actividad metabólica principal involucra al corazón. Durante la actividad o ejercicio es, obviamente, el metabolismo muscular el que contribuye grandemente a la producción del calor corporal.

Para mantener un equilibrio es decir una temperatura constante, es claro que el organismo debe perder o disipar gran parte del calor producido. Esta pérdida se hace a través de la piel y de los pulmones, ya sea por radiación, convección o evaporación.

El núcleo pre óptico del hipotálamo anterior funciona como un centro de control térmico y actúa manteniendo la temperatura en un punto dado, p, ej, 37°C. Es el así llamado “termostato hipotalámico”.

La elevación de la temperatura corporal o pirexia puede ocurrir de dos maneras a) hipertermia o b) fiebre.

En la hipertermia hay una falla en el mecanismo de control térmico, de tal manera que la producción de calor excede a la pérdida. En cambio en la fiebre el punto de termostato hipotalámico sube (p. ej. de 37 sube a 38) y entonces los mecanismos de control térmico, que están intactos, entran en juego para llevar la temperatura corporal hasta el nuevo punto fijado por el termostato. (27)

La distinción entre fiebre e hipertermia es más que académica: la hipertermia se la trata mejor con métodos físicos que promueve la pérdida de calor, mientras que la fiebre se la trata mejor con fármacos que bajen el punto fijado por el termostato hipotalámico.

Por más de una centuria se ha reconocido que el pus es pirogénico, pero apenas desde 1948 se ha establecido que la causa de la fiebre no son los productos bacterianos (pirógenos exógenos) sino productos de la células inflamatorias del propio huésped (pirógenos endógenas). Ahora se sabe que la principal fuente de erógenos endógenos son los fagocitos mononucleares con sus citosinas. (21)

Una vez que se ha vuelto al punto de control normal, los mecanismos reguladores de la temperatura (vasodilatación periférica, sudoración) operan para reducir la temperatura corporal. La temperatura normal no se ve afectada por los AINE.

1.8.3 EFECTO ANALGÉSICO

La nocicepción (sensación dolorosa) involucra dos pasos: la transducción del estímulo tóxico (que causa injuria) los nervios periféricos y la transmisión de estas señales al sistema nervioso central. En otras palabras, el dolor inflamatorio se inicia con la sensibilización de los receptores periféricos del dolor (nociceptores) en tres zonas principales: piel, estructuras músculo esquelético y vísceras.

Los nociceptores cutáneos son terminaciones nerviosas libres y se diferencian de otras terminaciones nerviosas sensitivas. Estos nociceptores traducen los estímulos mecánicos, térmicos o químicos en una serie de potenciales de acción que corren a través de los axones hacia la médula espinal. Es pues una transmisión aferente.

Los somas o cuerpos celulares de estos nociceptores periféricos se ubican en los ganglios de las raíces dorsales. Los axones que penetran en el asta posterior de la sustancia gris de la médula espinal sinaptan con otras neuronas interconectoras o neuronas de proyección que ascienden hacia el tálamo y luego hacia la corteza cerebral.

Los AINE son especialmente eficaces frente a determinados tipos de dolor: aquellos en que las prostaglandinas amplifican los mecanismos de su génesis. Por lo tanto son eficaces asociado a procesos inflamatorios. (20)

Son útiles contra el dolor de intensidad media o moderada del aparato locomotor. También se los emplea en ciertos tipos de cefaleas vasculares, en dolores de origen dentario, en la dismenorrea en dolores causados por metástasis óseas todos los cuales se asocian a niveles elevados de la producción de prostaglandinas.

1.8.4 EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS

Los AINE, cuya principal acción, es la inhibición de ciclooxigenasa (COX) y por lo tanto de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos afectara sobre todos aquellos aspectos del proceso inflamatorio en que los prostanoideos jueguen un rol principal.

Como el bloqueo enzimático se ejerce sobre la vía de ciclooxigenasa, es posible que con la presencia de los AINE el metabolismo del ácido araquidónico (AA) se desvíe hacia la vía enzimática de la lipoxigenasa favoreciendo la producción de leucotrienos (LT) especialmente del LTB₄ que como sabemos es una poderosa sustancia quimiotáctica que se traduciría por acumulación celular en los sitios inflamados.

Debería tenerse en cuenta que potentes bloqueadores de la COX como la aspirina y la indometacina en algunas situaciones crónicas, como la artritis reumatoide, podrían causar daño de los tejidos a largo plazo.

1.8.5 EFECTOS INDESEABLES

Los efectos colaterales no deseados y que son comunes a los AINE se los podría dividir así:

a) Por inhibición de las prostaglandinas.

- Toxicidad gastrointestinal
- Reacciones de hipersensibilidad
- Efectos nefróticos

b) No relacionados con prostaglandinas.

1.9 OXICAMS

Los oxicams son ácidos enólicos que se introdujeron a finales de los años setenta como AINE de vida media larga que permitían una sola toma diaria algo ventajoso para el tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos crónicos. Los más utilizados son el piroxicam cabeza del grupo y el primero introducido en terapéutica el teroxicam y el MELOXICAM. Dentro de este grupo se encuentra así mismo un oxicam de semivida corta el lornoxicam.

1.9.1 MELOXICAM

Meloxicam es un fármaco inhibidor selectivo de la Ciclooxygenasa 2 COX2, del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos. Es un derivado de oxicam, estrechamente relacionado piroxicam.

Es usado para aliviar los síntomas de la artritis, dismenorrea primaria o fiebre como analgésico, especialmente cuando va acompañado de un cuadro inflamatorio. Este medicamento está indicado principalmente para el tratamiento de los síntomas derivados de la artritis reumatoide y la osteoartritis. (28)

Mecanismo de acción

El Meloxicam se distingue por inhibir en mayor grado COX-2 que la COX-1 tanto su actividad ciclooxygenasa como la peroxidasa, lo cual le confiere un sobre los

anteriores (eficiencia similar en pacientes con artritis reumatoidea y artrosis, acompañada de una mejor tolerancia gastrointestinal).

Desde el punto de vista cinético, el Meloxicam se caracteriza por una absorción algo lenta, aunque sea completa tras la administración oral. Su biodisponibilidad por esta vía es del 89% y su tomas de 5-6 horas como otros oxicams, sufre metabolismo oxidativo hepático, su semivida de eliminación terminal es de 20 horas y su eliminación renal y fecal al 50%. La concentración estable, tras la administración de dosis diarias se alcanza en unos 3-5 días.

La incidencia de reacciones adversas, en conjunto, algo inferior al piroxicam. Predominan las de localización gastrointestinales graves. Es significativamente menor para el Meloxicam (0.1-0.2%) que para el piroxicam (1-2%) como los demás AINE pueden alterar la función renal en pacientes con riesgo de retención hidrosalina aunque, a este respecto el Meloxicam parece bastante más seguro y no inhibe significativamente la excreción de PGE. Sus efectos sobre la agregación plaquetaria no son significativos, en consecuencia con su selectividad relativa sobre la COX-2. (22)

Farmacocinética

Tras ingerir el Meloxicam, se absorbe completamente, alcanzando una concentración máxima plasmática en 2-4 horas. Los antiácidos y alimentos no modifican la rapidez ni la magnitud de su absorción. Sufre una importante recirculación entero hepática, lo que le da una semivida prolongada (50 horas aproximadamente, aunque varía mucho de persona a persona).

Se une de manera extensa a las proteínas plasmáticas (99%) y se distribuye al líquido sinovial, donde alcanza el 50% de la concentración plasmática, aproximadamente (aunque después de 7-12 días, las concentraciones son aprox. iguales en plasma y líquido sinovial). La principal transformación metabólica es la hidroxilación, mediada por citocromo P-450, y la glucuronidación, de forma que sólo el 5-10% se excreta por orina y heces sin metabolizar.

La dosis de Meloxicam para el tratamiento de la artrosis es de 7.5mg/día y en la artritis reumatoidea, 15mg/día en ambos casos una sola dosis.

Efectos Secundarios

El uso del Meloxicam puede provocar toxicidad gastrointestinal y hemorragia, dolor de cabeza, prurito, deposición de heces de color muy oscuro o negras (signo de hemorragia intestinal). El riesgo de sufrir efectos secundarios es más bajo que el relacionado con el uso de otros AINE como piroxicam, diclofenaco o naproxeno. El Meloxicam no llega a interferir significativamente en la función plaquetaria.

(22)

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 LUGAR DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación se llevó a cabo en el departamento de Control de Calidad y Producción de Laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador ubicado en la ciudad de Ambato.

2.2 MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS

2.2.1 MATERIA PRIMA

Principio Activo (Meloxicam)

2.2.2 MATERIALES DE LABORATORIO

- Algodón
- Asa de platino
- Buretas
- Balones aforados de 25, 100 mL
- Cajas petri
- Caja de guantes estériles
- Cápsulas de porcelana
- Espátula
- Erlenmeyer.
- Mallas N° 40

- Mascarillas
- Papel aluminio
- Papel filtro
- Pera de succión
- Pipetas de 2, 5, 10 mL
- Probetas
- Recipientes de plástico
- Reverbero Eléctrico
- Tamiz
- Tubos de ensayo
- Trípodes
- Vasos de precipitación
- Varilla de agitación

2.2.3 EQUIPOS

- Auto clave
- Balanza analítica (SARTORIUS)
- Desecador (Soiltest)
- Desintegrador (Pharma test)
- Durómetro Manuel (Mosanto)
- Espectrofotómetro
- Estufa (HOECHST)
- Estufa bacteriológica (vultios (RMMM- Group))
- Friabilizador (Erweka)
- Microscopio
- Refrigeradora (Durex)
- Reverbero (Haceb)
- Tableteadora (Fette)
- Potenciómetro (Metrohn)
- Ultrasonido

2.2.4 REACTIVOS

- Almidón Glicolato sódico
- Almidón de maíz
- Agua destilada.
- Ácido Acético Glacial
- Ácido sulfúrico concentrado
- EDTA 0.05M
- Estearato de Magnesio
- Hidróxido de sodio 2N
- Hidróxido de Sodio 1N
- Lactosa monohidratada
- Metanol.
- Nitrato de plata
- Polivinilpirrolidona PVP
- Talco farmacéutico
- Agares para cada determinación de patógenos.

2.3 MÉTODOS

2.3.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE MATERIAS PRIMAS (PRINCIPIO ACTIVO)

El control de calidad de las materias primas se realizó bajo las especificaciones establecidas en la USP. N°28

Para el control de calidad del principio activo se realizan las siguientes pruebas:

- Aspecto
- Solubilidad
- Pérdida por Secado
- Valoración
- Identificación

Aspecto

Colocar en un vidrio reloj aproximadamente 1g de muestra Polvo amarillo pálido libre de impurezas visibles.

Solubilidad

Colocar una pequeña cantidad de muestra en diferentes tubos de ensayo previamente rotulados con el nombre del solvente con el que se va a trabajar.

AGUA	Prácticamente insoluble
ETANOL	Muy poco soluble
METANOL	Muy poco soluble
ACETONA	Poco soluble

Pérdida por Secado

De la muestra se pesa 1g con desviación permisible de 0.5 mg y se transfiere a una cápsula de porcelana previamente tarada y desecada a 105°C hasta masa constante, seguidamente se deseca a 105°C durante 4h. La cápsula se coloca en el desecador, donde se deja enfriar temperatura ambiente y se pesa, hasta obtener un peso constante. No más del 0.5%.

Expresión de los resultados.

$$\% H = \frac{M_2 - M_1}{M_2 - M} * 100$$

% H = pérdida en peso por desecación (%).

M₂ = masa de la cápsula con la muestra de ensayos (g.)

M₁ = masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g.)

M = masa de la cápsula vacía.

100 = factor matemático. (32)

Valoración

Preparación del estándar

Pesar 33mg de estándar de Meloxicam en un balón volumétrico de 100m L añadir 50 ML metanol y ultrasonar hasta completa disolución.

Una vez disuelto el estándar enfriar a temperatura ambiente y aforar con metanol tomar 5 mL de esta solución en un balón volumétrico de 100 mL y aforar a volumen con metanol y homogenizar.

Preparación de la muestra

Pesar 33 mg de muestra de Meloxicam en un balón volumétrico de 100 mL añadir 50 mL de metanol y ultrasonar hasta completa disolución.

Una vez disuelto muestra enfriar a temperatura ambiente y aforar con metanol. Tomar 5 mL de esta solución en un balón volumétrico de 100 mL y aforar a volumen con metanol y homogenizar.

Medir las absorbancias tanto del estándar como de la muestra en el espectrofotómetro a 362 nm utilizando metanol como blanco. (23)

2.3.2 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXCIPIENTES

Los excipientes utilizados en la elaboración de los comprimidos de Meloxicam son los siguientes:

CUADRO N°. 1 EXCIPIENTES UTILIZADOS CON SUS RESPECTIVOS PROVEEDORES.

EXCIPIENTES	ADQUISICIÓN	PROVEEDOR
P.V.P.	Lab.NEO-FÁRMACO	Quibeco
Estearato de Magnesio	Lab.NEO-FÁRMACO	ResiquimS.A.
Talco	Lab.NEO-FÁRMACO	Quibeco
Starch 1500	Lab.NEO-FÁRMACO	Resiquim S.A.
Almidón de Maíz	Lab.NEO-FÁRMACO	Quibeco
Almidón glicolato Sódico	Lab.NEO-FÁRMACO	Quifatex
Lactosa Monohidratada	Lab.NEO-FÁRMACO	Resiquim S.A.

Polivinilpirrolidona (PVP)

1. SOLUBILIDAD

Soluble en agua, alcohol y cloroformo; insoluble en éter.

Soluble en alcohol; insoluble en cloroformo y éter. (23)

2. pH

(Solución 1:20), el pH es entre 3 a 7 (23)

3. IDENTIFICACIÓN

- A 10 mL de solución 1:50, añadir 20 mL de HCl 1 N y 5 mL $K_2Cr_2O_7$ TS. Se forma un precipitado naranja.
- Disolver 75 mg de nitrato de cobalto y 300 mg de tiocianato de amonio en 2 mL de agua. A esta solución se añade 5 mL de una solución de Povidona (1:50) y se acidifica con HCl 3N. Se forma un precipitado de color azul pálido.

A 5 mL de una solución (1 en 200) se adiciona unas gotas de Yoduro TS. Se produce un color rojo intenso. (23)

Estearato de magnesio

1. IDENTIFICACIÓN

Mezclar 2,5 g con 20 mL de agua caliente, añadir 6 mL de H_2SO_4 2N y calentar la mezcla con agitación frecuente hasta que los ácidos grasos se separen completamente formando una capa transparente. Lavar los ácidos con agua hirviendo hasta que estén libres de sulfatos, recoger en un vaso y calentar en baño maría hasta que el agua se separe de los ácidos y sea clara. Enfriar y separar la fase acuosa, entonces fundir los ácidos, filtrar en un vaso seco y secar a 100 °C por 20 minutos; la temperatura de solidificación de los ácidos grasos, no debe estar por debajo de los 54°C. (23)

2. SOLUBILIDAD

Es insoluble en agua, éter y alcohol. (23)

3. DETERMINACIÓN DE CLORUROS

A 10 mL del extracto (obtenido en la identificación el estearato), añadir de 30 a 40 mL de agua, si es necesario neutralizar esta solución con ácido nítrico, añadir

por cada mL de ácido nítrico un mL de nitrato de plata TS y suficiente agua hasta completar un volumen de 50 mL. Mezclar y dejar en reposo por 5 minutos protegido de la luz. Comparar la turbidez obtenida con una solución estándar a la que se le debe añadir ácido clorhídrico 0.02N. (23)

4. DETERMINACIÓN DE SULFATOS

A 10 mL del extracto (obtenido en la identificación el estearato), añadir de 30 a 40 mL de agua, si es necesario neutralizar esta solución con ácido clorhídrico, añadir por cada mL de ácido clorhídrico un mL de cloruro de bario TS y añadir suficiente agua hasta completar un volumen de 50 mL. Mezclar por 10 min. Compare la turbidez obtenida con una solución estándar a la que debemos añadir ácido sulfúrico 0.02N. (23)

5. ACIDEZ O ALCALINIDAD

Transferir 1 g a un vaso de 100 mL, añadir 20 mL de agua (libre de dióxido de carbono), calentar en un baño de agua por un minuto con agitación continua, enfriar y filtrar. Añadir 0.05 mL de azul de bromotimol TS a 10 mL del filtrado. Titular con ácido clorhídrico 0.1 N. (23)

6. PÉRDIDA POR CALENTAMIENTO

Pesar 2 gramos de muestra y someter a 105 °C hasta peso constante; la pérdida no debe ser mayor al 4% en peso. (21)

7. VALORACIÓN

Pesar cerca de 1 gramo de Estearato de Magnesio, disolver en 50 mL de ácido sulfúrico 0.1N, dejar 30 min en reposo para que separe la fase ácida que es la clara, adicione agua suficiente para mantener el volumen inicial. Filtrar y pasar el filtrado a un Erlenmeyer, neutralizar el filtrado con hidróxido de sodio 1N. En una bureta

de 50 mL adicione 30 mL de EDTA 0.05M y 5 mL de solución buffer cloruro de amonio amoniaco y 0.15 mL de indicador negro de ericromo y titular con EDTA 0.05M. El límite es no menor a 6.8 y no más del 8.3% de MgO. Cada mL de EDTA 0.05M equivale a 2.015 mg de MgO. (32)

8. LÍMITES MICROBIOLÓGICOS

INVESTIGACIÓN DE AEROBIOS TOTALES.

- Pesar la muestra y diluir en agua de peptona al 0.1%, mezclar homogéneamente en el diluyente para lograr una distribución equilibrada de los microorganismos.
- Marcar las placas petri estériles con la fecha, número de muestra y dilución correspondiente.
- A partir del homogenizado preparar diluciones sucesivas del orden 10 según convenga el caso.
- Conforme se preparan las diluciones ir pipeteando por duplicado en placas petri estériles, alícuotas de mL de las diluciones escogidas para la siembra.
- Verter inmediatamente en las placas Petri, 10 a 15 mL del medio de cultivo (PCA) fundido a 45°C.
- Mezclar el inóculo con el medio fundido, con movimientos de vaivén mover las placas 5 veces en una dirección, luego repetir 5 veces el movimiento en dirección que forme ángulo con la primera, girar 5 veces en sentido de las agujas del reloj y 5 veces en sentido opuesto.
- Girar la placa 10 veces efectuando la figura del número 8.
- Se debe adoptar un sistema uniforme para todos los recuentos.
- Para prueba de esterilidad marcar una placa con CONTROL y adicionar 15 mL de medio de cultivo y 1 mL de diluyente sin inocular.
- Dejar reposar las placas en una superficie plana hasta solidificación del medio (15 minutos).
- Luego de solidificado el agar, invertir las placas e incubarlas a 30°C \pm 1°C, durante 48 horas \pm 3 horas.
- Finalizado el periodo de incubación, contar todas las unidades formadoras de colonias (UFC) en las placas elegidas para el recuento.

CÁLCULOS:

$$C = N * F$$

Dónde:

C = UFC de microorganismos aerobios por gramo ò mL de muestra.

n = Número de UFC contadas en la placa Petri.

f = Factor de dilución: inverso de la dilución utilizada. (19)

Talco

1. IDENTIFICACIÓN

Mezclar 200 mg de carbonato de sodio anhidro con 2 g de carbonato de potasio anhidro y fundir en un crisol de platino. Añadir 100 mg de la sustancia que va a utilizarse para el test y calentar hasta fusión completa, enfríe y transfiera la mezcla fundida en un vaso que contenga 50 mL de agua caliente. Añadir ácido clorhídrico hasta que cese la efervescencia, y evapore la mezcla en un baño de agua hasta sequedad. Enfríe, y añada 20 mL de agua caliente y filtre la mezcla, el residuo es la sílica remanente, disolver en el filtrado cloruro de amonio, añadir hidróxido de sodio 6N. Filtrar si es necesario y añadir fosfato dibásico TS al filtrado. Se visualiza un precipitado blanco cristalino que corresponde al magnesio amonio fosfato. (23)

2. SOLUBILIDAD

Insoluble en agua, en ácidos minerales diluidos y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. (21)

3. REACCIÓN Y SUBSTANCIAS SOLUBLES

Hervir 10 g con 50 mL de agua por 30 minutos, añadir agua para mantener el volumen original, filtrar, este es neutro al tornasol. Evaporar una porción del filtrado a sequedad y secar a 105 °C por 1 hora: el peso del residuo no debe exceder de 5 mg (0.1 %). (22)

4. RESIDUOS DE IGNICIÓN

Pesar 1 g de muestra y someter a ignición a una temperatura de 1000oC hasta obtener peso constante. No pierde más del 6.5% de su peso. (22)

Almidón Glicolato Sódico

1. SOLUBILIDAD

Insoluble en agua y en ácidos (salvo HFl), se disuelve en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos. (23)

2. pH

Disperse 1g en 30 mL de agua el pH está en el rango de 3,0 y 5,0

3. IDENTIFICACIÓN

Una suspensión ligeramente acida desarrolla una coloración azul con Yoduro de Potasio (23)

4. PÉRDIDA POR SECADO

Secar en un crisol de platino tarado a 130 °C por 90 minutos; pierde no más del 10 % de su peso. (23)

Almidón de maíz

1. SOLUBILIDAD

Insoluble en agua fría y en alcohol. Al hervirlo con 20 veces su peso de agua por unos minutos y enfriar, queda una jalea blancuzca translúcida. (21)

2. IDENTIFICACIÓN

Preparar una mezcla uniforme de 1.0 g de almidón con 2 mL de agua fría, revuélvalo con 15 mL de agua caliente, hierva suavemente por 2 minutos, y enfríe el producto es traslucido. La solución que contenga almidón se colorea de azul a violeta al añadir una solución de Yodo TS. (21)

3. pH

Preparar una solución que contenga $20.0\text{g} \pm 100\text{ mg}$ de almidón, transferir esta mezcla a un recipiente de vidrio, y añadir 100 mL de agua. Agitar constantemente por 5 minutos, cuando se termine la agitación inmediatamente determine el pH potenciométricamente. El pH está entre 4.5 y 7.0 para el almidón de maíz. (21)

4. PÉRDIDA POR CALENTAMIENTO

Secar a 120°C por 4 horas, la pérdida de peso no es más del 14.0% (21)

Lactosa monohidratada

1. IDENTIFICACIÓN

Añadir 5 mL de NH_4OH 1N a 5 mL de una solución saturada, caliente de lactosa, enfriar suavemente la mezcla: el líquido comienza a amarillarse y finalmente se hace café-rojizo. Enfriar a temperatura ambiente y añadir pocas gotas de tartrato

cúprico alcalino: se forma un precipitado rojo de óxido cuproso.

Disolver 250 mg en 5 mL de agua. Añadir 3 mL de hidróxido de amonio y calentar en un baño a 80°C por 10 minutos. Se desarrolla un color rojo. (21)

2. SOLUBILIDAD

1 g es soluble en 5 mL de agua y 2.6 mL de agua hirviente; muy poco soluble en alcohol; insoluble en cloroformo y éter. (23)

3. pH

(Solución 1:10). Entre 4 a 6.5 (21)

4. CLARIDAD Y COLOR DE LA SOLUCIÓN

Una solución de 3 g en 100 mL de agua hirviente, es completamente solución clara e incolora. (21)

5. PÉRDIDA POR CALENTAMIENTO

Pesar 2 g de la muestra y colocar en una cápsula de porcelana previamente tarada, secar en una estufa a 80°C durante dos horas. La pérdida de peso es no más el 1.0% (21)

2.3.3 DETERMINACIÓN DE LAS CANTIDADES Y TIPOS DE EXCIPIENTES ADECUADOS PARA LA FORMULACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Determinación de la fórmula unitaria

Cada Comprimido contiene

Meloxicam	5.3%	54g
Almidón de Maíz	53%	540g
Lactosa Monohidratada	30%	310g
Starch 1500	7.5%	75g
Polivinilpirrolidona (P.V.P)	3.2%	33g
Almidón Glicolato Sódico	0.2%	2g
Estearato de magnesio	0.5%	5.5g
Talco	0.3%	2.8g
	<hr/>	
	100%	
Agua desionizada	324 mL	
Peso total del comprimido	280mg	

Lote de fabricación

LOTE: 3600 TABLETAS

PESO: 280 mg

Procedimiento de manufactura

MÉTODO DE MANUFACTURA: Granulación Húmeda

Pesar y medir todos los constituyentes de la fórmula lote.

A.- PREPARACION DEL AGLUTINANTE

Colocar 324 mL de agua purificada añadir 33g de aglutinante (PVP), calentar a 45°C agitar durante 15 minutos hasta que se disuelva

B.- MEZCLA

Mezclar las siguientes materias primas previamente tamizadas por la malla N°40

- Meloxicam
- Lactosa Monohidratada.
- Almidón de Maíz.
- Starch 1500

C.- GRANULACION

- Colocar en un recipiente el producto del paso B añadir el aglutinante paso A
- Amasar y posteriormente pasar por el tamiz N°60

D.-SECADO

- Con temperatura de 40 a 45 °C, durante 16 horas .Pasar el granulo seco por el tamiz de malla N°40.
- Controlar el porcentaje de humedad establecido de 3 a 4.5%

E.-MEZCLA FINAL

-Colocar el granulado seco del paso d y añadir los respectivos lubricantes como son:

- Estearato de Magnesio.
- Almidón Glicolato Sódico.
- Talco.

F.-TABLETEAR.

- Colocar el granulo en la tolva de la tableteadora con un punzón 280mg de peso
- Controlar el peso medio cada 30 minutos, la dureza, desintegración.
- Registrar los valores en las hojas de control respectivas.
- Tomar muestras para análisis de Control de Calidad en el producto terminado.

2.3.4 CONTROL DE CALIDAD DE LA FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

Humedad del granulado antes de su comprensión

De la muestra de ensayo pesar 1 g \pm 0.5 mg. Se transfiere a un pesa filtro a 105°C durante 30 minutos. El pesa filtro se pone en un desecador donde se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se pesa.

Cálculo:

$$\%H = \frac{M_H - M_S}{M_H} * 100$$

%H = Porcentaje de humedad.

M_H = Muestra húmeda (g).

M_S = Muestra seca (g)

100 = Factor matemático para los cálculos. (13)

2.3.5 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS ELABORADOS

Aspecto

Observar la forma y el color de cada una de las muestras a analizar. (21)

Variación de peso

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar: 18 comprimidos deben estar dentro del peso promedio y el peso de dos comprimidos restantes puede estar dentro del doble del % de variación de peso. (12)

Dureza

Tomar 20 comprimidos al azar de la muestra a analizar, y reportar el valor promedio en kilogramo-fuerza, seguido de un paréntesis con el nombre del equipo ya que no son unidades reales, sino arbitrarias para cada equipo. (12)

Friabilidad

- Tomar 10 comprimidos de la muestra analizar.
- Pesar exactamente los 10 comprimidos (peso inicial P1).

- Colocar los 10 comprimidos en el equipo y hacer funcionar por 4 minutos a 25 r.p.m., controlar al finalizar 100 revoluciones.
- Al finalizar la operación, tomar los 10 comprimidos y eliminar cuidadosamente el polvo.
- Pesar los 10 comprimidos (peso final Pf), calcular el porcentaje de peso perdido, que no debe ser mayor al 0.8% (23)

Desintegración

- Llenar el recipiente del baño maría el equipo con agua desionizada
- Llenar los dos vasos de precipitación de 1000 mL con agua destilada y calentar encendiendo el baño hasta una temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Colocar un comprimido en cada cestillo y poner el disco plástico en la parte superior.
- Verificar la temperatura deseada usando un termómetro.
- Introducir los cestillos con las muestras en el BM y accionar el equipo.
- Con un cronómetro controlar el tiempo de desintegración, hasta que se haya producido en cada una de las muestras a analizarse. (23)

Disolución

En los últimos años se ha otorgado gran importancia a los ensayos de velocidad de disolución de las formas solidas como base in VITRO para los estudios de biodisponibilidad

METODO DEL CESTILLO

BAÑO DE AGUA: a 37°C

FLUIDO DE INMERSIÓN: Buffer Ph 7.5

APARATO N°1: 75 rpm

TIEMPO: 30 minutos

BUFFER: Fosfato Monobásico de Potasio

METODO DE VALORACIÓN: Lectura de Meloxicam por Absorbancia UV 365nm de porciones filtradas diluidas, adecuadamente en el medio de disolución en comparación con una solución estándar de concentración conocida disuelta en el mismo medio (buffer fosfato Ph 7.5)

TOLERANCIA: No menos del 80%(Q) de la cantidad declarada de Meloxicam, se disuelve en 30 minutos

PROCEDIMIENTO:

Medio:pH 7,5 tampon fosfato 8preparada disolviendo 6,812g de dihidrogeno fosfato xe potasio en 800mL de agua ,ajustar el pH a 7.5 con hidróxido de sodio o.5N y diluir con agua a 1 litro)900 mL.

Determinar el porcentaje de cantidad declarada de Meloxicam disuelto mediante el empleo de la absorción UV usando un espectrofotómetro apropiado ,en la longitud de onda de máxima absorción ,aproximadamente 362nm con cubetas de 1 cm

INTERPRETACION DE RESULTADOS

$$\frac{A_U * C_S * 900 * 100}{A_S * LC}$$

En el que A_U y A_S son las absorbancias obtenidas a partir de la solución muestra y la solución estándar, respectivamente; C_S es la concentración en mg por mL, de la solución estándar, 900 es el volumen, en mL de media, 100 es el factor de conversión a porcentaje y LC es el indicado en la etiqueta Tablet en mg

La información obtenida es una aproximación válida para tener una idea clara de cómo podría actuar la forma farmacéutica durante el proceso LADME y predecir su biodisponibilidad.

Valoración

MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO:

Preparación del Estándar:

Pesar 33 mg de Meloxicam Estándar de trabajo, transferirlos cuidadosamente a un balón volumétrico de 100 mL, disolver con metanol y ultrasonar la muestra hasta completa disolución en 20 minutos. Pipetear 5 mL de esta solución en un balón volumétrico de 100 mL y aforar a volumen con metanol y mezclar.

Preparación de la Muestra:

Pesar 33 mg de muestra, transferirlos cuidadosamente a un balón volumétrico de 100 mL, disolver con metanol y ultrasonar la muestra hasta completa disolución en 20 minutos. Pipetear 5 mL de esta solución en un balón volumétrico de 100 mL y aforar a volumen con metanol y mezclar.

Procedimiento:

Medir las absorbancias de la solución estándar y de la solución problema a la máxima longitud de onda 365 nm. Calcular la pureza del Meloxicam, expresado en porcentaje, usando metanol como blanco. (23)

CÁLCULOS:

1. CONCENTRACIÓN DEL ESTÁNDAR:

$$Conc.St. = \frac{W_{st}}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{P}{100} =$$

Dónde: W st: Peso del estándar, mg
 P: Potencia del Estándar, as i

3. CONCENTRACIÓN DE LA MUESTRA:

$$Conc.Mt. = \frac{W\ mt}{100} \times \frac{5}{100} =$$

Dónde: W mt: Peso de la muestra, mg

4. PORCENTAJE DE MELOXICAM:

$$\% \text{ Meloxicam} = \frac{Abs\ mt}{Abs\ st} \times \frac{Conc\ st}{Conc\ mt} \times 100 =$$

Dónde:

Abs mt: Absorbancia de la muestra

Abs st: Absorbancia del estándar

Conc. St.: Concentración del estándar

Conc. mt.: Concentración de la muestra

Límites microbiológicos

Investigación de aerobios totales.

- Pesar la muestra y diluir en agua de peptona al 0.1%, mezclar homogéneamente en el diluyente para lograr una distribución equilibrada de los microorganismos.

- Marcar las placas Petri estériles con la fecha, número de muestra y dilución correspondiente.
- A partir del homogenizado preparar diluciones sucesivas del orden 10 según convenga el caso.
- Conforme se preparan las diluciones ir pipeteando por duplicado en placas petri estériles, alícuotas de mL de las diluciones escogidas para la siembra.
- Verter inmediatamente en las placas petri, 10 a 15 mL del medio de cultivo (PCA) fundido a 45°C.
- Mezclar el inóculo con el medio fundido, con movimientos de vaivén mover las placas 5 veces en una dirección, luego repetir 5 veces el movimiento en dirección que forme ángulo con la primera, girar 5 veces en sentido de las agujas del reloj y 5 veces en sentido opuesto.
- Girar la placa 10 veces efectuando la figura del número 8.
- Se debe adoptar un sistema uniforme para todos los recuentos.
- Para prueba de esterilidad marcar una placa con CONTROL y adicionar 15 mL de medio de cultivo y 1 mL de diluyente sin inocular.
- Dejar reposar las placas en una superficie plana hasta solidificación del medio (15 minutos).
- Luego de solidificado el agar, invertir las placas e incubarlas a $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante 48 horas ± 3 horas.
- Finalizado el periodo de incubación, contar todas las unidades formadoras de colonias (UFC) en las placas elegidas para el recuento.

CÁLCULOS:

$$C = N * F$$

Dónde:

C = UFC de microorganismos aerobios por gramo ó mL de muestra.

n = Número de UFC contadas en la placa petri.

f = Factor de dilución: inverso de la dilución utilizada. (19)

Método de conteo de mohos en placa

- Pesar 25 g. de muestra en un erlenmeyer estéril.
- Agregar 250 mL de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar; de este modo se obtiene una dilución de 10-1.
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL. y mezclar con 9 mL. de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10-2.
- Preparar cajas petri con medio de cultivo OGY.
- Sobre las cajas petri colocar 0.1 mL. de las diluciones respectivas y extender mediante un extensor de vidrio.
- Incubar a temperatura ambiente por 5-7 días.
- Realizar el conteo.

Determinación de coliformes totales

1. PRUEBA PRESUNTIVA

- Pesar 25 g. de muestra en un Erlenmeyer estéril.
- Agregar 250 mL. de agua peptonada al 0.1% estéril y homogenizar. De este modo se obtiene una dilución de 10-1
- Dejar reposar por 1 hora.
- De esta dilución, tomar 1 mL. y mezclar con 9 mL. de agua peptonada 0.1% y obtener una dilución de 10-2.
- Colocar 1 mL de cada una de las diluciones en 10 mL. de caldo lactosado.
- Incubar por 24-48 h. a $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- Observar si existe turbidez en el caldo lactosado y/o presencia de burbujas en la campana Durham (fermentación con formación de gas).

2. PRUEBA CONFIRMATORIA.

- De los tubos positivos en caldo lactosado tomar 2 o 3 asadas y sembrar en tubos 10 mL. de caldo BRILLA.
- Incubar por 24-48 h. a $35 \pm 2^\circ\text{C}$.
- Observar si existe turbidez en el caldo lactosado y/o presencia de burbujas en la campana Durham (fermentación con formación de gas).
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP.

El número de microorganismos aceptados para este tipo de material es:

Para coliformes totales:	0-100 NMP/g.	ACEPTABLE.
	100-460 NMP/g.	REGULAR ACEPTABLE.
	> 460 NMP/g.	INACEPTABLE/RECHAZADO.
Para coliformes fecales:	< de 10 NMP/g.	ACEPTABLE.
	> DE 10 NMP/g.	RECHAZADO. (19)

Determinación de coliformes fecales

1. PRUEBA PRESUNTIVA.

Se procede de igual forma que en la prueba presuntiva para Coliformes totales.

2. PRUEBA CONFIRMATORIA

- De los tubos positivos en caldo lactosado tomar 2 ó 3 asadas y sembrar en tubos 10 mL. de caldo EC.
- Incubar por 24-48 h a $35 \pm 2^\circ\text{C}$.
- Observar si existe turbidez en el caldo lactosado y/o presencia de burbujas en la campana Durham (fermentación con formación de gas).
- Los resultados se interpretaron según la tabla de NMP. (19)

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

En este capítulo se expondrán en cuadros, los datos experimentales y los resultados obtenidos al aplicar todo lo descrito en los dos capítulos anteriores, ya que previa la utilización de los excipientes en las diferentes aplicaciones, se recomienda la realización de las pruebas de control de calidad

3.1 CONTROL DE CALIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO (MELOXICAM)

3.1.1 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD O PÉRDIDA POR SECADO

CUADRO N°. 2 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE HUMEDAD O PÉRDIDA POR SECADO DE MELOXICAM PRINCIPIO ACTIVO REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR. SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% HUMEDAD	ESPECIFICACIÓN
1	0.38	Hasta 0.5%
2	0.41	
3	0.30	

En la presente cuadro se puede apreciar el porcentaje de humedad o pérdida por secado en el cual se obtuvo un valor de 0.38 la repetición 1, 0.41 % para la repetición 2 y 0.30 % para la repetición 3, valores que se encuentra dentro de las especificaciones dadas por la USP ,el límite establecido es hasta el 0.5%.Esto nos ayuda a evitar el crecimiento bacteriano a lo que se puede adjuntar que las muestras estaban en buenas condiciones de almacenamiento y que se puede dar paso al uso requerido

3.1.2 DETERMINACIÓN DE LA VALORACIÓN DE MELOXICAM (PRINCIPIO ACTIVO) POR ESPECTROFOTOMETRIA

CUADRO N°. 3 RESULTADOS DE LA VALORACIÓN DE MELOXICAM PRINCIPIO ACTIVO POR ESPECTROFOTOMETRIA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR. SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% VALORACIÓN	ESPECIFICACIÓN
1	101.03%	Desde 95-110%
2	101.20%	
3	101.13%	

Los valores ilustrados en el cuadro No 3, nos demuestra que el principio activo Meloxicam se acepta y puede ser usado en la elaboración de tabletas o comprimidos ya que se encuentran dentro de los límites establecidos por la USP . En caso de sobrepasar estos límites la muestra se deberá rechazar para evitar posteriores complicaciones.

3.1.3 DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE MELOXICAM (PRINCIPIO ACTIVO)

CUADRO N°. 4 RESULTADOS DE LA SOLUBILIDAD DE MELOXICAM PRINCIPIO ACTIVO REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR. SEPTIEMBRE 2011.

SOLUBILIDAD	SOLVENTE
Agua	Prácticamente insoluble
Etanol	Muy poco soluble
Metanol	Muy poco soluble

3.1.4 ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

CUADRO N°. 5 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE AEROBIOS MESÓFILOS TOTALES, COLIFORMES TOTALES, COLIFORMES FECALLES, MOHOS Y LEVADURAS EN DE MELOXICAM PRINCIPIO ACTIVO REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR. SEPTIEMBRE 2011.

MICROORGANISMO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Aerobios mesófilos totales	1×10^7 * UFC/10g	1.21×10^5
Coliformes totales	100-460 NMP/g **	256
Coliformes fecales	< de 10 NMP/g **	5
Mohos y levaduras	1×10^4 * UFC/10g	5.0×10^3

Límites establecidos por la OMS. (WHO.1998)

**AOAC. (1995)

Los parámetros estudiados en este cuadro nos indican:

Aerobios mesó filios totales: Parámetro general de higiene.

Coliformes totales y fecales: Contaminación fecal.

Mohos y levaduras: Micotoxigenicidad potencial.

En los resultados obtenidos se puede determinar que se encuentra de las especificaciones por lo tanto esta listo para la manufactura de los comprimidos

3.2 CONTROL DE CALIDAD DE LOS EXCIPIENTES

3.2.1 POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)

CUADRO N°. 6 REPORTE ANALÍTICO DE POLIVILPIRROLIDONA (P.V.P) UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

NOMBRE: POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)		
ANÁLISIS CONFORME A:		
USP XXIII-FARMACIA REMINGTON 17 ava. edición		
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Polvo blanco a blanco cremoso, inodoro e higroscópico sabor dulce e inodoro. Estable al aire pero absorbe con facilidad los olores.	CONFORME
Solubilidad	Soluble en agua, y cloroformo; insoluble en éter.	CONFORME
pH	(solución 1:20) Entre 3 a 7	4,16

La solubilidad se evidenció en agua y alcohol, el valor 4.16 de pH se encuentra dentro de las especificaciones, para el caso A de la identificación se observó la presencia de un

precipitado naranja en el tubo de ensayo, para el caso B precipitado de color azul pálido, y para el caso C al momento de adicionar yodo TS se dio la presencia inmediata de un color rojo.

3.2.2 ESTEARATO DE MAGNESIO

Determinación de cloruros

CUADRO N°. 7 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE CLORURUOS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

VOLUMEN HCl 0.02N (mL)	ESPECIFICACIONES
0.49	No más de 1.4 mL

El valor de 0.49 mL es el resultado en la titulación con HCl 0.02N, este dato se encuentra dentro de especificaciones de la USP.

Determinación de sulfatos

CUADRO N°. 8 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE SULFATOS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

VOLUMEN H ₂ SO ₄ 0.1N (mL)	ESPECIFICACIONES
1.25	No más de 3.0 mL

En el cuadro N° 8 se determinó sulfatos dándonos un valor de 1.25 mL de H₂SO₄ 0.1N consumido en la titulación, las especificaciones nos marca un valor de no más de 3.0 mL, el valor antes mencionado se encuentra dentro de las especificaciones de la USP XXIII.

Determinación de acidez o alcalinidad.

CUADRO N°. 9 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE ACIDEZ O ALCALINIDAD DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

VOLUMEN HCl 0.1N (mL)	ESPECIFICACIONES
0.034	No más de 0.05 mL

La determinación de acidez o alcalinidad del estearato de magnesio usado como excipiente para la elaboración de los comprimidos nos arrojó un valor de 0.034 mL de volumen consumido de HCl 0.1N es un valor que se encuentra dentro de límites establecidos por lo que el estearato de magnesio tiene una acidez o alcalinidad aceptable.

Pérdida por calentamiento

CUADRO N°. 10 RESULTADOS DE LA PÉRDIDA POR CALENTAMIENTO DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

% PÉRDIDA POR CALENTAMIENTO ESPECIFICACIONES	
2.4	No más de 4%

El Estearato de Magnesio al ser sometido a una temperatura de 105 °C por dos horas nos dio una pérdida de 2.4%, por lo que se puede aceptar ya que la USP nos da un valor de no más del 4%.

Valoración

CUADRO N°. 11 RESULTADOS DE LA VALORACIÓN DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011.

% DE PUREZA	ESPECIFICACIONES
	No menos de 6.8% y no más de
7.25	8.3%

El porcentaje de pureza del estearato de magnesio fue de 7.25 % de MgO. La USP XXIII especifica que contiene no menos de 6.8 y no más de 8.3 %, titulado con EDTA.

Límites microbiológicos

CUADRO N°. 12 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE AEROBIOS MESÓFILOS DEL ESTEARATO DE MAGNESIO UTILIZADO COMO

**EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL
LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011**

MICROORGANISMOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Aerobios mesófilos totales	Número total de bacterias no excede de 500 por g.*	250

*Límites establecidos por la USP XXIII

Los resultados obtenidos en el análisis microbiológico de aerobios mesófilos mostraron que estos microorganismos están dentro de límites.

3.2.3 TALCO

Reacción y sustancias solubles

**CUADRO N°. 13 RESULTADOS DE LA DETERMINACIÓN DE SUBSTANCIAS
SOLUBLES DEL TALCO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS
COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL
ECUADOR SEPTIEMBRE 2011**

SUBSTANCIAS SOLUBLES (mg)	ESPECIFICACIONES
4.45	No debe exceder de 5 mg.

En el cuadro N° 18 se muestra el porcentaje de sustancias solubles en ácidos cuyo valor es de 4.45 mg resultado que se encuentra dentro de las especificaciones de la USP XXIII, no más de 5 mg.

3.2.3.1 Pérdida por Ignición

**CUADRO N°. 14 RESULTADOS DE LA PÉRDIDA POR IGNICIÓN DEL
TALCO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS.**

**REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR
SEPTIEMBRE 2011**

% DE PÉRDIDA	ESPECIFICACIONES
---------------------	-------------------------

5.41

No pierde más del 6.5% de su peso

La pérdida por ignición del talco es de 5.41% valor que está dentro de los límites establecidos no más del 6.5%, cumpliendo así la materia prima con este parámetro de calidad.

3.2.4 REPORTE ANALÍTICO DEL ALMIDÓN GLICOLATO SODICO

**CUADRO N°. 15 REPORTE ANALÍTICO DEL ALMIDÓN GLICOLATO
SODICO UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS.
REALIZADO EN EL LABORATORIO REALIZADO EN EL LABORATORIO
NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011**

NOMBRE: ALMIDÓN GLICOLATO SODICO		
ANÁLISIS CONFORME A:		
USP XXVIII - FARMACIA REMINGTON 17 ava. edición		
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Polvo liviano y no arenoso de partículas extremadamente pequeñas.	CONFORME
Solubilidad	Insoluble en agua y en ácidos, se disuelve en soluciones calientes de hidróxidos alcalinos.	CONFORME
pH	Entre 3.5 y 4.4 en una dispersión 1:25.	3,58
Pérdida por secado	Secar en un crisol de platino tarado a 105 °C por 2 horas; pierde no más del 2.5 % de su peso.	1,25%
Pérdida por ignición	A 1000 °C por 2 horas, pierde no más del 2 % de su peso, determinado en un crisol de platino.	1,10%

3.2.5 ALMIDÓN DE MAÍZ

Reporte analítico del almidón de maíz

**CUADRO N°. 16 REPORTE ANALÍTICO DEL ALMIDÓN DE MAÍZ
UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO
EN EL LABORATORIO REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-
FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011**

NOMBRE: ALMIDÓN DE MAÍZ		
ANÁLISIS CONFORME A : USP/XXIII		
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Masas blancas irregulares y angulares de polvo fino, inodoro y de tenue sabor característico. Gránulos poligonales, redondeados o esferoides, de unas 35 u de diámetro, que tienen una hendidura circular o de varios rayos (2 a 5).	CONFORME
Solubilidad	Insoluble en agua fría y en alcohol. Al hervirlo con 20 veces su peso de agua por unos minutos y enfriar , queda una jalea blanquezo translucida	CONFORME
pH	(Sol. Al 20%) Entre 4.5 y 7.0	5,55
Pérdida por secado	A 120 °C por 4 horas, pierde no más que 14 % de su peso. 0.5% sobre 2 g de muestra.	9,24%
Residuos de ignición	El residuo de ignición corresponde a no más del 0.5% sobre 2 g de muestra.	0,14%
Límites microbiológicos	Negativo para <i>E. coli</i>	CONFORME

3.2.6 LACTOSA MONOHIDRATADA

Reporte analítico de Lactosa Monohidratada

CUADRO N°. 17 REPORTE ANALÍTICO DE LACTOSA MONOHIDRATADA UTILIZADO COMO EXCIPIENTE PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011.

NOMBRE: LACTOSA MONOHIDRATADA		
ANÁLISIS CONFORME A:		
USP XXIII - FARMACIA REMINGTON 17 ava. Edición		
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Descripción	Masas duras o polvo cristalino blanco o blanco cremoso, de tenue sabor dulce e inodoro. Estable al aire pero absorbe con facilidad los olores.	CONFORME
Solubilidad	1 g es soluble en 5 mL de agua y 2.6 mL de agua hirviente; muy poco soluble en alcohol; insoluble en cloroformo y éter.	CONFORME
pH	(solución 1:10) Entre 4 a 6.5	5,97
Claridad y color de la Solución	Una solución de 3 g en 100 mL de agua hirviente, es completamente clara e incolora.	CONFORME
Pérdida por secado	80°C por 2 horas pierde no más que el 0.1% de su peso	0.04%
Residuos ignición	No más de 0.1%	0.03%
Límites microbiológicos.	Ausencia de Aerobios totales.	CONFORME

3.3 CONTROL DE CALIDAD DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS

3.3.1 HUMEDAD DEL GRANULADO ANTES DE SU COMPRESIÓN

CUADRO N°. 18 RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE HUMEDAD DEL GRANULADO PARA LOS COMPRIMIDOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% HUMEDAD
1	2.568
2	2.589
3	2.520
% PROMEDIO	2.559
S	0.028
CV (%)	1.094

El valor de humedad obtenido del granulado es de 2.559% valor que está dentro de rangos aceptados para granulados húmedos siendo el valor de referencia de 4.5%

3.4 CONTROL DE CALIDAD DEL COMPRIMIDOS ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR

3.4.1ASPECTO

CUADRO N°. 19 RESULTADO DEL ANÁLISIS SENSORIAL DE LOS COMPRIMIDOS DE 280 mg ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

COMPRIMIDO	FORMA	COLOR	CUBIERTA
	Redondo	Amarillo	No
	Biconvexo		

En el análisis sensorial de los comprimidos se observó las siguientes características: forma redondos biconvexos de color amarillo y no presenta cubierta, con una D de ranuración en una de sus caras.

3.4.2 ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS

CUADRO N°. 20 RESULTADO DEL ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS DE 280 mg ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	DIÁMETRO (mm.)	ESPEJOR (mm.)
1	9.5	3.5
2	9.5	3.4
3	9.4	3.4
4	9.5	3.5
5	9.5	3.6
6	9.5	3.4
7	9.5	3.5
8	9.5	3.5
9	9.4	3.5
10	9.5	3.5
PROMEDIO	9.48	3.48
S	0.04	0.06
CV (%)	0.42	1.72

El diámetro y el espesor dependen de la matriz y de los punzones seleccionados para la compresión de los comprimidos, en el cuadro No 21 los valores que se obtuvieron para el diámetro es de 9.48mm y el espesor de 3.48mm que fueron medidos con el calibrador manual (Kort& Honsber Remscher)

3.4.3 VARIACIÓN DE PESO

CUADRO N°. 21 RESULTADO DE LA VARIACIÓN DE PESO DE LOS COMPRIMIDOS DE 280 mg. ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011.

Nº	PESO (mg)
1	280
2	278
3	287
4	278
5	280
6	277
7	281
8	279
9	280
10	279
PESO PROMEDIO	290.93
Límite superior (+5%)	305.47
Límite inferior (- 5%)	276,38

Los resultados de variación de peso de los comprimidos que se muestra en el cuadro No 21 demostraron que todos los comprimidos ensayados están dentro de las especificaciones, los límites especificados son: Límite superior (+5%), mg límite inferior (- 5%), mg.

3.4.4 DUREZA

CUADRO N°. 22 RESULTADO DE DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS DE 280 mg. ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	DUREZA (Kp)
1	8.8
2	8.7
3	8.9
4	8.8
5	8.5
PROMEDIO	8.58
S	0.27
CV (%)	3.14

El método usado para determinar la dureza de los comprimidos fue de resistencia a la presión, es así que en la tabla se observa un promedio de 8.58 Kp valor que esta entro de especificaciones de 8 a 12 Kp.

3.4.5 FRIABILIDAD

CUADRO N°. 23 RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE 280 mg. ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR.

Nº	Peso inicial (mg)	Peso Final (mg)	(%) Variación
1	277,93	277,82	0,04%
2	276,76	276,35	0,15%

3	276,77	276,36	0,15%
4	276,78	276,37	0,15%

Media del % Variación = 0.12%

En el cuadro No 24 se muestra los resultados del ensayo de friabilidad mediante método desgaste por rotación, en donde las muestras arrojaron un promedio de 0.12%, resultado que garantiza que el comprimido tendrá una buena resistencia mecánica al desgaste por rodadura, fricción o caída durante el proceso de envasado, almacenamiento y transporte. Según la USP el peso máximo perdido debe ser no mayor al 0.8%.

3.4.6 DESINTEGRACIÓN

CUADRO N°. 24 RESULTADO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 280 mg. ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011.

Nº	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min)
1	4.20
2	4.35
3	4.28
4	4.32
5	4.28
PROMEDIO	4.28
S	0.05
CV (%)	1.16

Especificaciones: Tiempo de desintegración no mayor a 30 minutos.

Los valores de desintegración fueron de 4.28 minutos, valor que se encuentra dentro de las especificaciones, por lo que se puede deducir que la calidad y cantidad de aglutinante

utilizado en la formulación es adecuado garantizando la liberación del principio activo para que pueda disolverse y estar listo para el proceso de absorción.

3.4.7 VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

CUADRO N°. 25 RESULTADO DE LA VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO DE LOS COMPRIMIDOS DE 280 mg. ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% VALORACIÓN
1	101.21
2	100.30
3	99.87
% PROMEDIO	100.46
S	0.55
CV (%)	0.54

Los valores resultantes en la valoración del principio activo utilizado en los comprimidos arroja un dato de 100.46 el cual se encuentra de las especificaciones, las mismas que van de 90-110 % determinándose una excelente concentración de principio activo en la elaboración de los comprimidos.

DISOLUCIÓN

CUADRO N°. 26 RESULTADO DE LA DISOLUCIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 280 mg. ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% VALORACIÓN
1	101.01
2	100.10
3	99.98
% PROMEDIO	100.36
S	0.45
CV (%)	0.44

El valor de disolución promedio obtenido es de 100.36% el mismo que se encuentra dentro de las especificaciones ya que no debe ser menor al 80% en 30 minutos permitiendo así una buena disponibilidad en el organismo.

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

CUADRO N°. 27 RESULTADO DE LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE LOS COMPRIMIDOS DE 280 mg. ELABORADOS EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

# DE TABLETAS	mg VALORACIÓN
1	14.98
2	15.01
3	14.87
4	14.99
5	15.03
% PROMEDIO	14.97
S	0.05
CV (%)	0.33

En el presente cuadro se puede apreciar un valor de 14.97 mg el mismo que se encuentra dentro de las especificaciones Conforme USP XXIII (14,25 a 15,75 mg Meloxicam /

tableta) ,permitiendo así validar los procesos de granulación, mezcla para asegurar una uniforme distribución del principio activo.

3.5 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM LABORATORIOS LIFE

3.5.1 ASPECTO

CUADRO N°. 28 RESULTADO DEL ANÁLISIS SENSORIAL DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LIFE REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

COMPRIMIDO	FORMA	COLOR	CUBIERTA
	Redondo	Amarillo	No

En el análisis sensorial de los comprimidos se observó las siguientes características: forma redondos biconvexos de color amarillo y no presenta cubierta, con una cruz de ranuración en una de sus caras.

3.5.2 ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS

CUADRO N°. 29 RESULTADO DEL ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LIFE REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	DIÁMETRO (mm.)	ESPESOR (mm.)
1	8	2.9
2	8.1	2.8
3	8	2.9
4	8.1	2.9
5	8	2.7
6	8	2.9
7	8	2.8
8	8.2	2.9
9	8.1	2.9
10	8	2.9
PROMEDIO	8.05	2.86
S	0.06	0.06
CV (%)	0.74	2.09

Los resultados de diámetro y espesor Realizados mediante el análisis geométrico medido en milímetros, obtenidos mediante la medición con un calibrador.

3.5.3 VARIACIÓN DE PESO

CUADRO N°. 30 RESULTADO DE LA VARIACIÓN DE PESO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg. DE LABORATORIOS LIFE REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	PESO (mg)
1	180
2	178
3	176
4	181
5	180

6	177
7	181
8	179
9	178
10	179
PESO PROMEDIO	179.1
Límite superior (+5%)	188.05
Límite inferior (- 5%)	170.145

Los resultados de variación de peso de los comprimidos que se muestra en el cuadro No 22 demostraron que todos los comprimidos ensayados están dentro de las especificaciones, los límites especificados son: Límite superior (+5%), mg límite inferior (- 5%), mg.

3.5.4 DUREZA

CUADRO N°. 31 RESULTADO DE DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg. DE LABORATORIOS LIFE REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

N°	DUREZA (Kp)
1	8.9
2	8.4
3	8.7
4	8.4
5	8.7
PROMEDIO	8,58
S	0,27
CV (%)	3.14

El método usado para determinar la dureza de los comprimidos fue de resistencia a la presión, es así que en la tabla se observa un promedio de 8.58 Kp valor que esta entro de especificaciones de 8 a 12 Kp.

3.5.5 FRIABILIDAD

CUADRO N°. 32 RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LIFE REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	Peso inicial (mg)	Peso Final (mg)	(%) Variación
1	186,58	185,27	0,70%
2	186,70	185,35	0,72%
3	186,74	185,35	0,74%
4	186,62	185,35	0,68%

Media del % Variación = 0.71

En el cuadro No 24 se muestra los resultados del ensayo de friabilidad mediante método desgaste por rotación, en donde las muestras determinaron un promedio de 0.71%, resultado que garantiza que el comprimido tendrá una buena resistencia mecánica al desgaste por rodadura, fricción o caída durante el proceso de envasado, almacenamiento y transporte. Según la USP dice que el peso máximo perdido es no mayor al 0.8%.

3.5.6 DESINTEGRACIÓN

CUADRO N°. 33 RESULTADO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg. mg DE LABORATORIOS LIFE REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

N°	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min)
1	2.20
2	2.35
3	2.28
4	2.32
5	2.28
PROMEDIO	2.28
S	0.05
CV (%)	2.19

Especificaciones: Tiempo de desintegración no mayor a 30 minutos.

Los valores de desintegración que se observa el cuadro arrojaron un promedio de 2.28 minutos, por lo que se puede deducir que la calidad y cantidad de aglutinante utilizado en la formulación es adecuado garantizando la liberación del principio activo para que pueda disolverse y estar listo para el proceso de absorción.

3.5.7 VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

CUADRO N°. 34 RESULTADO DE LA VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg. mg DE LABORATORIOS LIFE REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% VALORACIÓN
1	100.05
2	100.15
3	99.97
% PROMEDIO	100.05
S	0.07
CV (%)	0.06

Los valores resultantes en la valoración del principio activo utilizado en los comprimidos indica un dato de 100.05 el cual se encuentra de las especificaciones, las mismas que van de 90-110 % determinándose una excelente concentración de principio activo en la elaboración de los comprimidos

3.5.8 DISOLUCIÓN

CUADRO N°. 35 RESULTADO DE LA DISOLUCION DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg. DE LABORATORIOS LIFE REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011.

REPETICIONES	% VALORACIÓN
1	101.16
2	101.02
3	99.99
% PROMEDIO	100.72
S	0,52
CV (%)	0.51

El valor de disolución promedio obtenido es de 100.36% el mismo que se encuentra dentro de las especificaciones ya que no debe ser menor al 80% en 30 minutos permitiendo así una buena disponibilidad en el organismo.

3.5.9 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

CUADRO N°. 36 RESULTADO DE LA DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg. DE LABORATORIOS LIFE REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

# DE TABLETAS	mg VALORACIÓN
1	14.99
2	15.00
3	14.89
4	14.99
5	15.03
% PROMEDIO	14.98
S	0.04
CV (%)	0.26

En el presente cuadro se puede apreciar un valor de 14.98 mg el mismo que se encuentra dentro de las especificaciones Conforme USP XXIII (14,25 a 15,75 mg Meloxicam / tableta), permitiendo así validar los procesos de granulación y mezcla para asegurar una uniforme distribución del principio activo.

3.6 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM LABORATORIOS LAMOSAN.

3.6.1 ASPECTO

CUADRO N°. 37 RESULTADO DEL ANÁLISIS SENSORIAL DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DEL LABORATORIO LAMOSAN REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

COMPRIMIDO	FORMA	COLOR	CUBIERTA
	Redondo	Amarillo	No
	Biconvexo		

En el análisis sensorial de los comprimidos se observó las siguientes características: forma redondos biconvexos de color amarillo y no presenta cubierta, con una cruz de ranuración en una de sus caras

3.6.2 ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS

CUADRO N°. 38 RESULTADO DEL ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LAMOSAN REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	DIÁMETRO (mm.)	ESPEJOR (mm.)
1	8.1	2.9
2	8.0	2.8
3	8.2	2.9
4	8.0	2.9
5	8.1	2.8
6	8.0	2.7
7	8.0	2.9
8	8.0	2.9
9	8.1	2.9
10	8.0	2.9
PROMEDIO	8,05	2,87
S	0,06	0,04
CV (%)	0.74	1.3

Los resultados de diámetro y espesor Realizados mediante el análisis geométrico medido en milímetros, obtenidos mediante la medición con un calibrador.

3.6.3 VARIACIÓN DE PESO

CUADRO N°. 39 RESULTADO DE LA VARIACIÓN DE PESO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LAMOSAN REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	PESO (mg)
1	180
2	178
3	176
4	181
5	180
6	177
7	181
8	179
9	176
10	179
PESO PROMEDIO	178.7
Límite superior (+5%)	187.63
Límite inferior (- 5%)	169.76

Los resultados de variación de peso de los comprimidos que se muestra en el cuadro No 22 demostraron que todos los comprimidos ensayados están dentro de las especificaciones, los límites especificados son: Límite superior (+5%), mg límite inferior (- 5%), mg.

3.6.4 DUREZA

CUADRO N°. 40 RESULTADO DE DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LAMOSAN REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	DUREZA (Kp)
1	8.4
2	8.2
3	8.6
4	8.3
5	8.6
PROMEDIO	8,38
S	0,16
CV (%)	2%

El método usado para determinar la dureza de los comprimidos fue de resistencia a la presión, es así que en la tabla se observa un promedio de 8.38Kp valor que esta entro de especificaciones de 8 a 12 Kp.

3.6.5 FRIABILIDAD

CUADRO N°. 41 RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LAMOSAN REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	Peso inicial (mg)	Peso Final (mg)	(%) Variación
1	184,67	183,56	0,60%
2	183,66	182,49	0,64%

3	182,65	181,42	0,67%
4	181,64	180,35	0,71%

Media del % Variación = 0.64

En el cuadro No 24 se muestra los resultados del ensayo de friabilidad mediante método desgaste por rotación, en donde las muestras arrojaron un promedio de 0.64%, resultado que garantiza que el comprimido tendrá una buena resistencia mecánica al desgaste por rodadura, fricción o caída durante el proceso de envasado, almacenamiento y transporte. Según la USP dice que el peso máximo perdido debe ser no mayor al 1%.

3.6.6 DESINTEGRACIÓN

CUADRO N°. 42 RESULTADO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LAMOSAN REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

N°	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min)
1	1.90
2	2.35
3	2.12
4	1.82
5	2.28
PROMEDIO	2.09
S	0.02
CV (%)	0.95

Especificaciones: Tiempo de desintegración no mayor a 30 minutos.

Los valores de desintegración que se observa en la tabla arrojaron un promedio de 2.09 minutos, por lo que se puede deducir que la calidad y cantidad de aglutinante utilizado en

la formulación es adecuado garantizando la liberación del principio activo para que pueda disolverse y estar listo para el proceso de absorción.

3.6.7 VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

CUADRO N°. 43 RESULTADO DE LA VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LAMOSAN REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% VALORACIÓN
1	99.30
2	98.97
3	99.85
% PROMEDIO	99.37
S	0.36
CV (%)	0.36

Los valores resultantes en la valoración del principio activo utilizado en los comprimidos indica un dato de 99.37 el cual se encuentra de las especificaciones, las mismas que van de 90-110 % determinándose una excelente concentración de principio activo en la elaboración de los comprimidos

3.6.8 DISOLUCIÓN

CUADRO N°. 44 RESULTADO DE LA DISOLUCION DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LAMOSAN REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% VALORACIÓN
1	98.10

2	98.30
3	99.01
% PROMEDIO	98.47
S	0.39
CV (%)	0.39

El valor de disolución promedio obtenido es de 98.47% el mismo que se encuentra dentro de las especificaciones ya que no debe ser menor al 80% en 30 minutos permitiendo así una buena disponibilidad en el organismo.

3.6.9 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

CUADRO N°. 45 RESULTADO DE LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS LAMOSAN REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

# DE TABLETAS	mg VALORACIÓN
1	14,98
2	15.02
3	14.89
4	14.93
5	15.01
% PROMEDIO	14.96
S	0,04
CV (%)	0.26

En el presente cuadro se puede apreciar un valor de 14.96 mg el mismo que se encuentra dentro de las especificaciones Conforme USP XXIII (14,25 a 15,75 mg Meloxicam / tableta), permitiendo así validar los procesos de granulación, mezcla para asegurar una uniforme distribución del principio activo.

3.6.10 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE LABORATORIOS NIFA

3.7.1 ASPECTO

CUADRO N°. 46 RESULTADO DEL ANÁLISIS SENSORIAL DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS NIFA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

COMPRIMIDO	FORMA	COLOR	CUBIERTA
	Redondo	Amarillo	No
	Biconvexo		

En el análisis sensorial de los comprimidos se observó las siguientes características: forma redondos biconvexos de color amarillo y no presenta cubierta, con una cruz de ranuración en una de sus caras

3.7.2 ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS

CUADRO N°. 47 RESULTADO DEL ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS NIFA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	DIÁMETRO (mm.)	ESPESOR (mm.)
1	8.0	2.9
2	8.0	2.8
3	8.1	2.9
4	8.2	2.9
5	8.1	2.9
6	8.1	2.8
7	8.0	2.9
8	8.2	2.8
9	8.1	2.9
10	8.2	2.9
PROMEDIO	8.09	2.8
S	0.07	0.04
CV (%)	0.86	1.4

El diámetro y el espesor dependen de la matriz y de los punzones seleccionados para la compresión de los comprimidos, en el cuadro No 21 los valores que se obtuvieron para el diámetro es de y el espesor de que fueron medidos con el calibrador manual (Kort& Honsber Remscher)

Los resultados de diámetro y espesor Realizados mediante el análisis geométrico medido en milímetros, obtenidos mediante la medición con un calibrador.

3.7.3 VARIACIÓN DE PESO

CUADRO N°. 48 RESULTADO DE LA VARIACIÓN DE PESO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS NIFA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	PESO (mg)
1	180
2	179
3	176
4	181
5	180
6	178
7	181
8	179
9	176
10	179
PESO PROMEDIO	178.9
Límite superior (+5%)	187.4
Límite inferior (- 5%)	169,95

Los resultados de variación de peso de los comprimidos que se muestra en el cuadro No 22 demostraron que todos los comprimidos ensayados están dentro de las especificaciones, los límites especificados son: Límite superior (+5%), mg límite inferior (- 5%), mg.

3.7.4 DUREZA

CUADRO N°. 49 RESULTADO DE DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS NIFA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	DUREZA (Kp)
1	8.8
2	8.8
3	8.7

4	8.6
5	8.7
PROMEDIO	8,64
S	0,25
CV (%)	2.8

El método usado para determinar la dureza de los comprimidos fue de resistencia a la presión, es así que en la tabla se observa un promedio de 8.64 Kp valor que esta entro de especificaciones de 8 a 12 Kp.

3.7.5 FRIABILIDAD

CUADRO N°. 50 RESULTADO DE FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS NIFA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

Nº	Peso inicial (mg)	Peso Final (mg)	(%) Variación
1	184,67	183,56	0,60%
2	183,66	182,49	0,64%
3	182,65	181,42	0,67%
4	181,64	180,35	0,71%

Media del % Variación = 0.65

En el cuadro No 24 se muestra los resultados del ensayo de friabilidad mediante método desgaste por rotación, en donde las muestras arrojaron un promedio de 0.65%, resultado que garantiza que el comprimido tendrá una buena resistencia mecánica al desgaste por rodadura, fricción o caída durante el proceso de envasado, almacenamiento y transporte. Según la USP dice que el peso máximo perdido debe ser no mayor al 1%.

3.7.6 DESINTEGRACIÓN

CUADRO N°. 51 RESULTADO DE DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS NIFA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

N°	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (min)
1	3.20
2	3.35
3	3.28
4	3.32
5	3.40
PROMEDIO	3.31
S	0.06
CV (%)	1.81

Especificaciones: Tiempo de desintegración no mayor a 30 minutos.

Los valores de desintegración que se observa en el cuadro indican un promedio de 3.31minutos, por lo que se puede deducir que la calidad y cantidad de aglutinante utilizado en la formulación es adecuado garantizando la liberación del principio activo para que pueda disolverse y estar listo para el proceso de absorción.

3.7.7 VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

CUADRO N°. 52 RESULTADO DE LA VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS NIFA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% VALORACIÓN
1	99.81
2	100.15
3	99.87
% PROMEDIO	99.94
S	0.14
CV (%)	0.14

Los valores resultantes en la valoración del principio activo utilizado en los comprimidos indica un total de 99.94% el cual se encuentra de las especificaciones, las mismas que van de 90-110 % determinándose una excelente concentración de principio activo en la elaboración de los comprimidos

3.7.8 DISOLUCIÓN

CUADRO N°. 53 RESULTADO DE LA DISOLUCIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS NIFA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

REPETICIONES	% VALORACIÓN
1	98.21
2	99.30
3	99.87
% PROMEDIO	99.00
S	0.64
CV (%)	0.64

El valor de disolución promedio obtenido es de 99.00% el mismo que se encuentra dentro de las especificaciones ya que no debe ser menor al 80% en 30 minutos permitiendo así una buena disponibilidad en el organismo.

3.7.9 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

CUADRO N°. 54 RESULTADO DE LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE LOS COMPRIMIDOS DE 180 mg DE LABORATORIOS NIFA REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR SEPTIEMBRE 2011

# DE TABLETAS	mg VALORACIÓN
1	14,98
2	15.12
3	14.89
4	14.84
5	15.01
% PROMEDIO	14.96
S	0.09
CV (%)	0.60

En el presente cuadro se puede apreciar un valor de 14.96 mg el mismo que se encuentra dentro de las especificaciones Conforme USP XXIII (14,25 a 15,75 mg Meloxicam / tableta), permitiendo así validar los procesos de granulación, mezcla para asegurar una uniforme distribución del principio activo.

3.7.10 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA DUREZA.

CUADRO N°. 55 RESULTADO DEL ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA DUREZA DE LOS CUATRO LABORATORIOS DESCRITOS PARA LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM

NEO- FÁRMACO	LIFE	LAMOSAN	NIFA
8,9	8,9	8,4	8,8
8,4	8,4	8,2	8,8
8,9	8,9	8,6	8,9
8,2	8,2	8,2	8,2
8,5	8,5	8,5	8,5

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
NEO- FÁRMACO	5	42,9	8,58	0,097
LIFE	5	42,9	8,58	0,097
LAMOSAN	5	41,9	8,38	0,032
NIFA	5	43,2	8,64	0,083

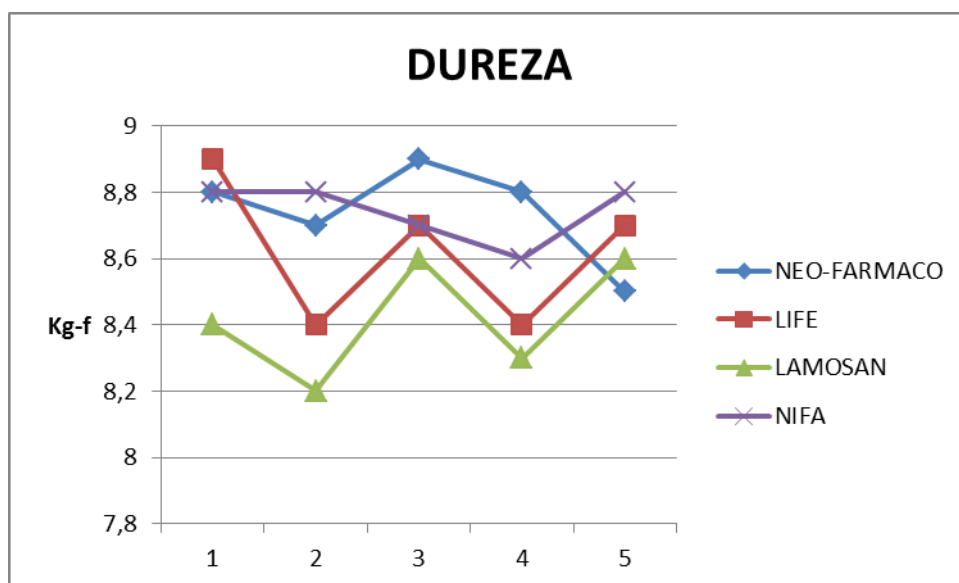
ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,1935	3	0,0645	0,83495146	0,49417151	3,23887152
Dentro de los grupos	1,236	16	0,07725			
Total	1,4295	19				

En los cuadros Realizados se puede decir que en el análisis de varianza o ANOVA, se utiliza la distribución F en la cual se compara tres o más medias para determinar si pueden ser iguales o existen diferencias.

En el caso de la dureza para los cuatro laboratorios F es menor que el valor crítico por ende las muestras son iguales lo que no existe ninguna diferencia, por lo que las tabletas que fueron elaboradas en Neo-Fármaco están al mismo nivel que las de los otros laboratorios farmacéuticos.

GRÁFICO No. 1 RESULTADO ESTADÍSTICO DE LA DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR.



Los datos obtenidos en esta gráfica nos permiten conocer la variación existente entre los resultados de dureza de los tres laboratorios, comprobándose así que los comprimidos de Neo-Fármaco poseen un buen resultado frente a los laboratorios mencionados debido a la utilización de un buen aglutinante.

3.7.11 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA FRIABILIDAD.

CUADRO N°. 56 RESULTADO DE ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA FRIABILIDAD DE LOS CUATRO LABORATORIOS DESCRITOS PARA LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM

NEO-FÁRMACO	LIFE	LAMOSAN	NIFA
0,04%	0,70%	0,60%	0,60%
0,15%	0,72%	0,64%	0,64%
0,15%	0,74%	0,67%	0,67%
0,15%	0,68%	0,71%	0,71%

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

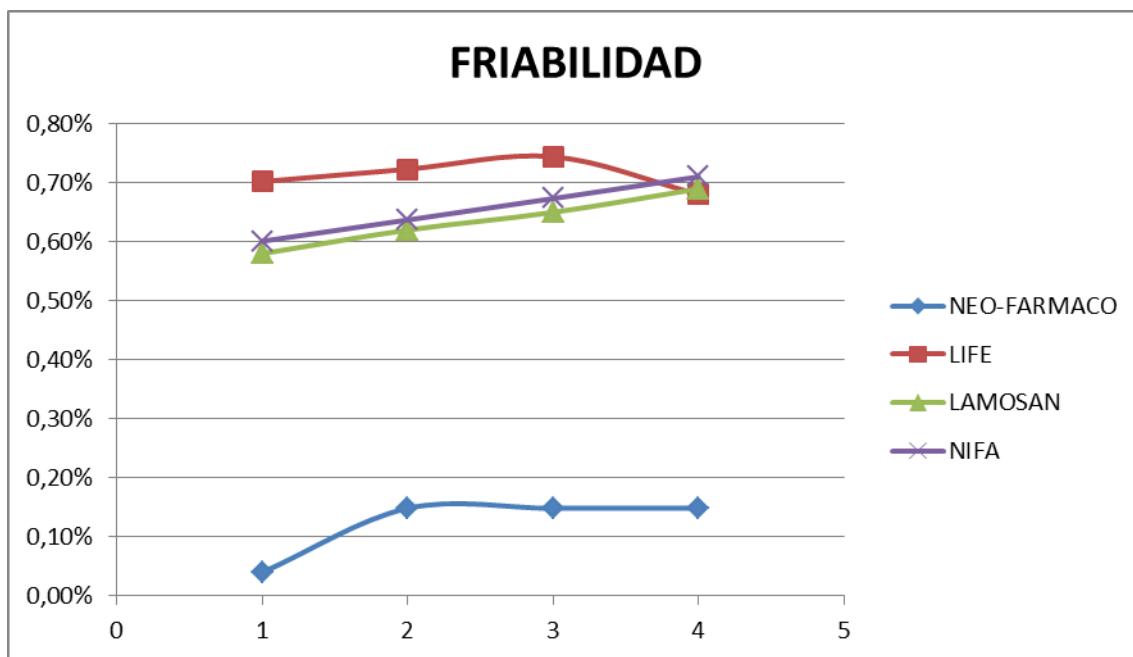
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
NEO-FÁRMACO	4	0,00483991	0,00120998	2,9463E-07
LIFE	4	0,02850075	0,00712519	7,5222E-08
LAMOSAN	4	0,02621734	0,00655433	2,2052E-07
NIFA	4	0,02621734	0,00655433	2,2052E-07

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	9,2766E-05	3	3,0922E-05	152,532911	8,0755E-10	3,49029482
Dentro de los grupos	2,4327E-06	12	2,0272E-07			
Total	9,5198E-05	15				

Al realizar el análisis de varianza para la friabilidad F es mayor que el valor critico F por lo que existe diferencia estadística, ya que las tabletas que fueron elaboradas en Neo-Fármaco tienen una buena friabilidad al igual que las tabletas de los tres laboratorios mencionados de tal manera se da paso al cumplimiento de las especificaciones dadas por la USP ya que se encuentran dentro del límite establecido por la misma

GRÁFICO No. 2 RESULTADO ESTADÍSTICO DE LA FRIABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR.



La interpretación de esta gráfica nos da conocer la variación existente entre los resultados de friabilidad ya que la tableta elaborada posee una buena resistencia al igual que los tres laboratorios, ya que ninguno excede al límite mayor de 0.8% establecido por la Farmacopea

3.7.12 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA DESINTEGRACIÓN.

CUADRO N°. 57 RESULTADO DE ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA DESINTEGRACIÓN DE LOS CUATRO LABORATORIOS DESCRITOS PARA LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM

NEO-FÁRMACO	LIFE	LAMOSAN	NIFA
4,20	2,20	1,90	3,20
4,35	2,35	2,35	3,35
4,28	2,28	2,12	3,28

4,32	2,32	1,82	3,32
4,28	2,28	2,28	3,40

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

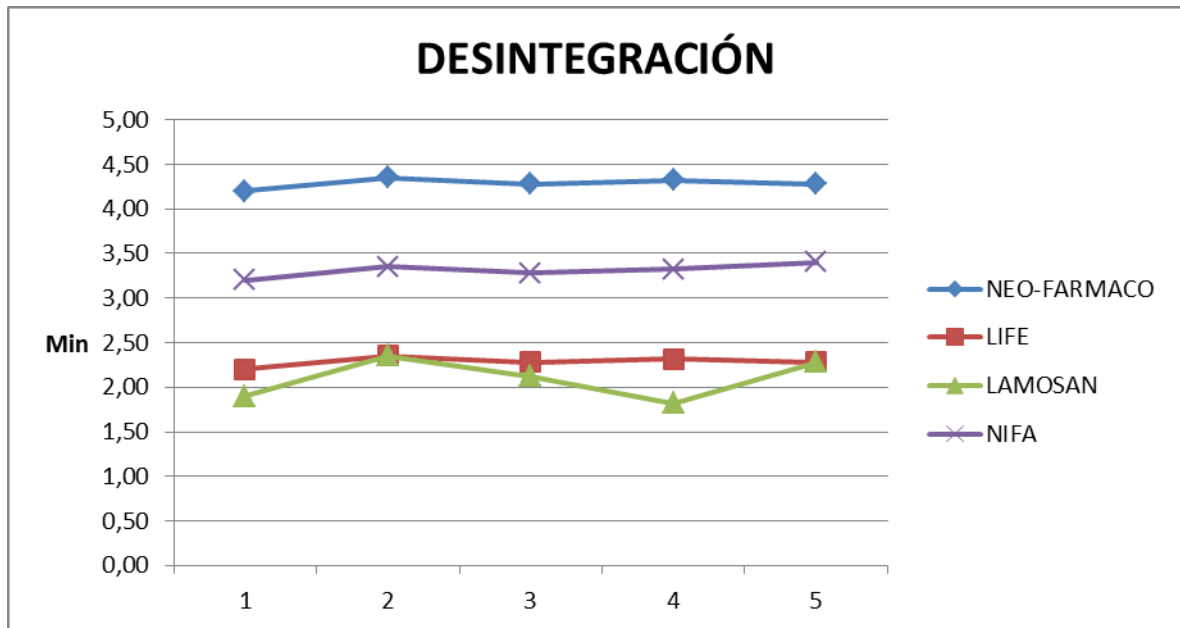
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
NEO-				
FÁRMACO	5	21,43	4,286	0,00318
LIFE	5	11,43	2,286	0,00318
LAMOSAN	5	10,47	2,094	0,05338
NIFA	5	16,55	3,31	0,0057

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	15,40192	3	5,13397333	313,812551	2,0155E-14	3,23887152
Dentro de los grupos	0,26176	16	0,01636			
Total	15,66368	19				

Para el análisis de varianza de la desintegración F es mayor que el valor crítico F por lo que hay una diferencia estadística significativa, pero está dentro de los parámetros establecidos por la Farmacopea, de la misma forma las tabletas que fueron elaboradas en Neo-Fármaco poseen una buen tiempo en desintegrarse al igual que las tabletas de los tres laboratorios mencionados

GRÁFICO No. 3 RESULTADO ESTADÍSTICO DE LA DESINTEGRACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR.



La gráfica descrita nos da conocer la variación existente entre los resultados de desintegración por parte los tres laboratorios y de la tableta elaborada teniendo como resultado un tiempo satisfactorio es decir menor a los 30 minutos en los tres casos

3.7.13 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA VALORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO.

CUADRO N°. 58 RESULTADO DEL ANÁLISIS DE VALORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO DE LOS CUATRO LABORATORIOS DESCRITOS DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM

NEO-FÁRMACO	LIFE	LAMOSAN	NIFA
101,21	100,05	99,30	99,81
100,30	100,15	98,97	100,15
99,87	99,97	99,85	99,87

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

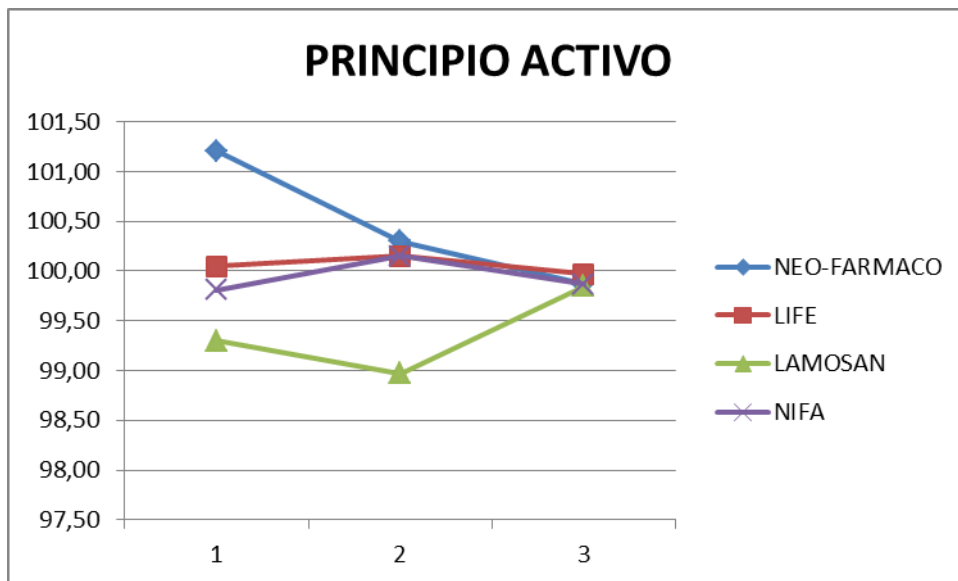
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
NEO-				
FÁRMACO	3	301,38	100,46	0,4681
LIFE	3	300,17	100,056667	0,00813333
LAMOSAN	3	298,12	99,3733333	0,19763333
NIFA	3	299,83	99,9433333	0,03293333

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	1,81136667	3	0,60378889	3,41702823	0,07309887	4,06618055
Dentro de los grupos	1,4136	8	0,1767			
Total	3,22496667	11				

Para la valoración del principio activo F es menor que el valor critico F por lo que las muestras son iguales, por lo que las tabletas que fueron elaboradas en Neo-Fármaco poseen una concentración de principio activo, permitiendo así un buen efecto Farmacológico, al igual que las tabletas de los tres laboratorios mencionados de tal manera se da paso al cumplimiento de las especificaciones dadas por la USP

GRÁFICO No. 4 RESULTADO ESTADÍSTICO DE LA VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR.



La interpretación de esta grafica nos permite conocer la concentración de principio activo presente en las tabletas a comparar con la elaborada, de tal manera que se obtiene resultados favorables en los tres casos dentro de los límites que so de 95-105%

3.7.14 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA VALORACIÓN DE DISOLUCION.

CUADRO N°. 59 RESULTADO DE ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA DISOLUCION DE LOS CUATRO LABORATORIOS DESCRITOS DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM

NEO-FÁRMACO	LIFE	LAMOSAN	NIFA
101,01	101,16	98,1	98,21

100,1	101,02	98,3	99,3
99,98	99,99	99,01	99,87

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

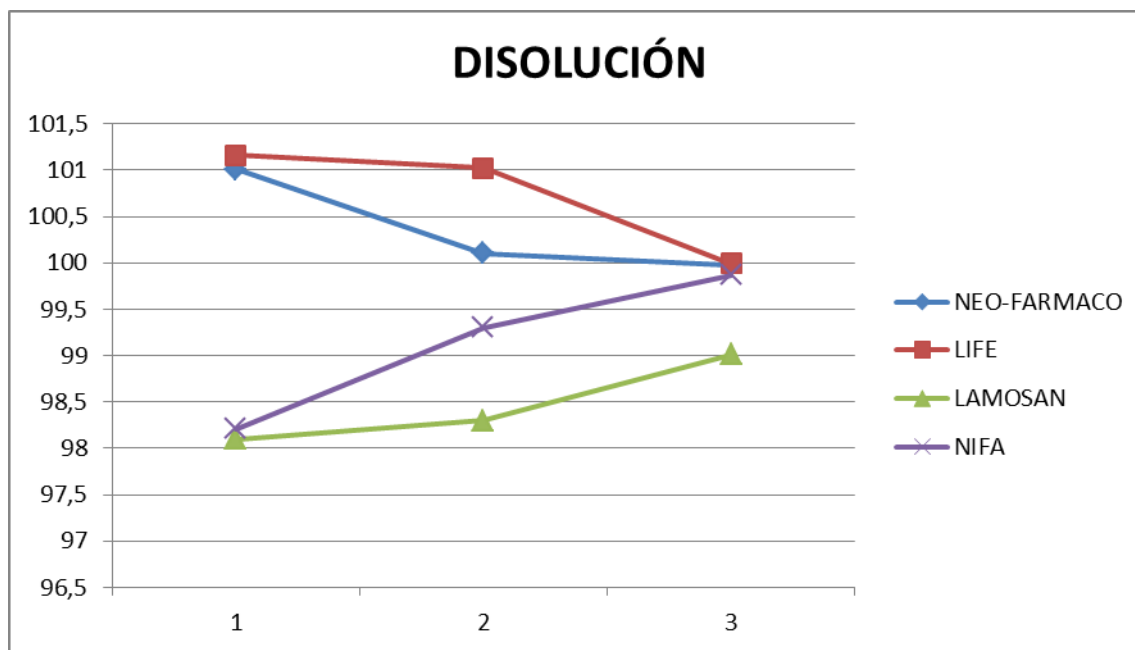
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
NEO-				
FÁRMACO	3	301,09	100,363333	0,31723333
LIFE	3	302,17	100,723333	0,40823333
LAMOSAN	3	295,41	98,47	0,2287
NIFA	3	297,38	99,1266667	0,71143333

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	9,97629167	3	3,32543056	7,98614447	0,00863882	4,06618055
Dentro de los grupos	3,3312	8	0,4164			
Total	13,3074917	11				

En el parámetro de disolución, F es mayor que el valor crítico F por lo que las muestras son diferentes, ya que las tabletas que fueron elaboradas en Neo-Fármaco poseen una disolución que está dentro de las especificaciones, al igual que los comprimidos de los tres laboratorios farmacéuticos permitiendo, una buena biodisponibilidad al igual que las tabletas de los tres laboratorios mencionados, comprimiendo las especificaciones dadas por la USP

GRÁFICO No. 5 RESULTADO ESTADÍSTICO DELA DISOLUCION LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR.



La interpretación de esta grafica nos permite conocer los resultados de disolución presente en las tabletas a comparar con la elaborada, de tal manera que se obtiene resultados apreciables en los tres casos dentro de los límites que so de 90-105%

3.7.15 ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA VALORACIÓN DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

CUADRO N°. 60 RESULTADO DE LA ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO DE LOS CUATRO LABORATORIOS DESCRITOS DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM

NEOFÁRMACO	LIFE	LAMOSAN	NIFA
15,02	14,98	14,97	15,08
15,01	15,01	15,02	15,12
14,87	14,87	14,89	15,04
14,99	14,99	14,93	14,99

15,03	15,03	15,01	15,01
-------	-------	-------	-------

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

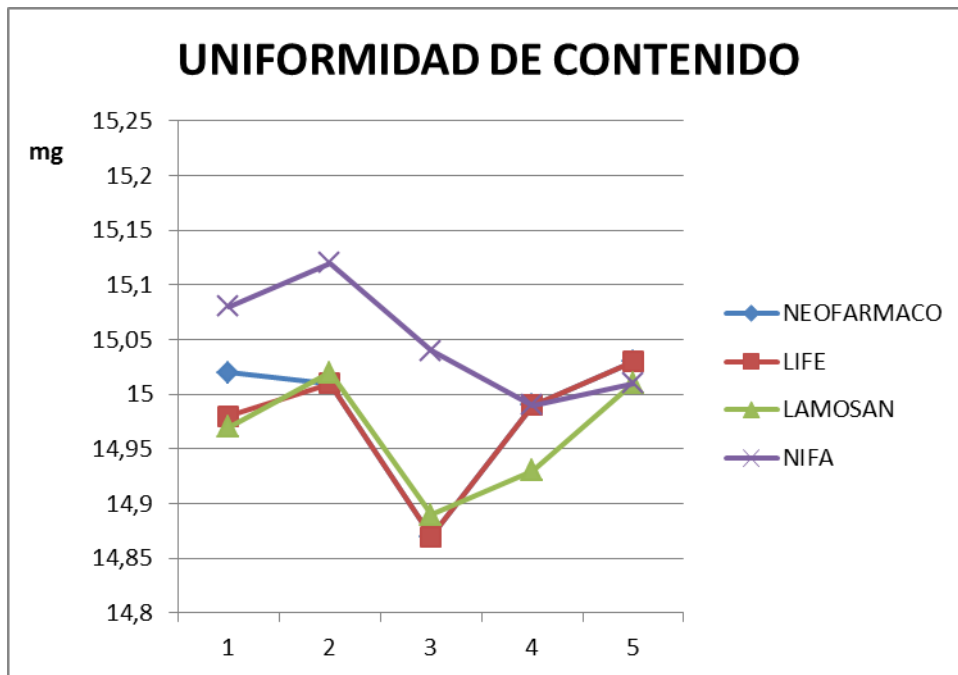
<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
NEOFÁRMACO	5	74,92	14,984	0,00428
LIFE	5	74,88	14,976	0,00388
LAMOSAN	5	74,82	14,964	0,00298
NIFA	5	75,24	15,048	0,00277

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0,02118	3	0,00706	2,0301941	0,15020342	3,23887152
Dentro de los grupos	0,05564	16	0,0034775			
Total	0,07682	19				

En la uniformidad de contenido, f es menor que el valor crítico F por lo que las muestras son diferentes, ya que las tabletas que fueron elaboradas en Neo-Fármaco poseen una buena uniformidad de contenido al igual que las tabletas de los tres laboratorios mencionados, permitiendo así una excelente distribución del principio activo, de acuerdo a las especificaciones dadas por la USP

GRÁFICO No. 6 RESULTADO ESTADÍSTICO DE LA UNIFORMIDAD DE CONTENIDO LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR.



La interpretación de esta grafica nos da a conocer los resultados de uniformidad de contenido presente en las tabletas a comparar con la elaborada, se puede considerar la concentración adecuada p.a dentro de los límites conforme USP XXIII (14,25 a 15,75 mg Meloxicam / tableta)

CAPITULO IV

4. CONCLUSIONES

1. Se ha obtenido una formulación adecuada de tabletas de Meloxicam que contienen el PVP K30 como aglutinante el almidón glicolato sódico como desintegrante, la lactosa y el almidón de maíz, starch 1500 como diluyente ,el estearato de magnesio como lubricante y el talco como deslizante, excipientes adecuados con el principio activo.
2. Las tabletas o comprimidos de Meloxicam elaborados en el laboratorio Neo-Fármaco del Ecuador son de igual calidad en comparación con las tres existentes en el mercado de los laboratorios mencionados cumpliendo con las especificaciones y parámetros como son dureza, variación de peso, desintegración, friabilidad, valoración de principio activo, disolución y uniformidad de contenido
3. El control microbiológico se determinó tanto en los excipientes como principio activo al igual que los comprimidos de los tres laboratorios farmacéuticos, investigando la presencia de Aerobios Mesófilos Totales, Coliformes totales, Coliformes fecales, Mohos y Levaduras .Se encuentran dentro de los parámetros establecidos por la Metodologías OMS (1998) y AOAC (1995), resultados que nos aseguran una buena condición higiénica y por tanto no representa un riesgo para la salud humana.
4. El control de calidad de los excipientes: Polivinilpirrolidona (P.V.P), Estearato de magnesio, Talco, Almidón Glicolato sódico, Almidón de maíz y Lactosa Monohidratada, se realizó siguiendo metodologías descritas en la USP XXIII,

USP XVIII y Farmacia Práctica de Rémington, encontrándose dentro de los parámetros establecidos.

5. En el proceso de granulación húmeda se pudo obtener el denominado punto de escarcha es decir la formación de pequeños gránulos de tamaño más o menos uniforme, completamente humedecidos por el aglutinante, esta etapa es la más importante del proceso, para obtener comprimidos de buenas características farmacéuticas.

CAPITULO V

5. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar el estudio de estabilidad acelerada a un tiempo de 6 meses para verificar que no se alteren las características organolépticas y físico-químicas del producto.
2. Para la elaboración de un comprimido, se deben realizar o emplear en la determinación de los parámetros mencionados, utilizando los métodos de HPLC, específicos, con estándares respectivos.

CAPITULO VI

6. RESUMEN

En el Laboratorio Neo-Fármaco, se desarrolló la elaboración, control de calidad y comparación de una tableta de Meloxicam con tres similares en el mercado, que por sus propiedades: antiinflamatorio, analgésico y antipirético, es considerado como uno de los AINE que produce efectos secundarios más bajo con relación a otros. Para ello se realizó el control de calidad en materias primas, proceso de fabricación y producto terminado, se obtuvo valores que están dentro de las especificaciones establecidas en las metodologías de la, USP XXIII, USP XVIII y Farmacia Práctica de Rémington. La fórmula unitaria para los comprimidos está constituida por Meloxicam como principio activo en 5.3%, aglutinante P.V.P 3.2%, diluyentes: el almidón de maíz en 53% la lactosa en 30% y starch 1500 7.5%; los lubricantes: el talco en 0.3% y el estearato de magnesio 0.5%; desintegrantes: el almidón glicolato sódico en 0.2%% obteniendo comprimidos de 280 mg en peso con 15 mg de principio activo en base a granulación húmeda permitiendo que cumplan con todos los parámetros de calidad establecidos tales como características organolépticas, humedad de 2.55%, dureza 8.48 Kp, peso promedio 276.38 mg, desintegración en 4.28 minutos y friabilidad de 0.15%, valoración de principio activo de 100.47%, uniformidad de contenido 14.97mg, disolución 100.36%.

De tal manera se comprobó que los comprimidos elaborados en Neo-Fármaco son de igual calidad comparados con los tres laboratorios Farmacéuticos mencionados, proporcionando una buena biodisponibilidad, exactitud en la dosis, menor volumen, para ser tolerado por los pacientes a ingerir, cumpliendo con todos los parámetros exigidos por la Farmacopea.

SUMMARY

To develop a Meloxicam tablet and compare their physical and chemical properties with three similar in the market is the objective proposed in this research, it took place in the Quality Control and Production Department of Laboratory Neo-Farmaco in Ecuador, based in the city of Ambato.

The experimental method was used which comprise quality control on raw materials, manufacturing process and finished product, it was obtained values which are within specifications. Unitary formula for the tablets is constituted by Meloxicam as active ingredient, 3.2% PVP binder, diluents: corn starch at 53%, 30% lactose and 7.5% starch 1500; talcum powder in 0.3% and the 0.5% magnesium stearate; disintegrants: sodium starch glycolate in 0.25, so obtaining 280mg tablets by weight with 15 mg of active ingredient based on wet granulation, allowing it to meet with all set quality parameters such as organoleptic characteristics, grain moisture 2.55%, 8.48 Kp hardness, average weight 276.38 mg, disintegration in 4028 minutes and friability of 0.15%, valuation of 100.47 active ingredient, content uniformity 14.97 mg, 100.36% solution.

So it was found that the tablets prepared in Neo-Farmaco are of equal quality compared to the three Pharmaceutical laboratories mentioned, providing good bioavailability, accuracy in dose, less volume to be tolerated by the patients to ingest, complying with all the parameters required by Farmacopea.

It is recommended to carry out the accelerated stability study at a time of six months to check for altering the organoleptic characteristics and physico-chemical of the product.

CAPITULO VII

7. BIBLIOGRAFIA

- 1. AULTON, M. .** Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.
2a ed. Madrid: Elsevier. 2004 pp. 138, 146,159.
- 2. CALVOPÍÑA, E. BARRIGAS, W. .** Buenas Prácticas de Manufactura
BPM para los Trabajadores de la Industria Farmacéutica. Quito-Ecuador
2003 pp. 55,77, 105, 121.
- 3. DÄRR, A. .** Elementos de la Tecnología Farmacéutica. 1a.ed Zaragoza-España:
Acribia. 1979 pp: 18, 108-110.
- 4. DÄRR, A. .** Elementos de la Tecnología Farmacéutica. 2ª.ed Zaragoza-España:
Acribia. 1979 pp: 18, 108-110.
- 5. FERRERO, M. .** Ciencia Farmacéutica. 6^{ta} ed. México: Limusa 1996 pp.281-
288.
- 6. FLOREZ, J.** Fármacología Humana 4^{ta}. México. Mazón. 2005 pp. 204,205.
- 7. GALLEGOS, J. .** Prácticas de Microbiología de Alimentos. Riobamba.
Docucentro ESPOCH. 2005 pp. 19-21, 33-35, 91-95
- 8. GENNARO, A. .** Farmacia Remington. 20^{va} ed. Buenos Aires: Medica
Panamericana. 2003 pp: 996-1000, 1005-1010.
- 9. IRAIZOZ, A. .** Conferencia de Tecnología Farmacéutica. Cuba. Gamui.
2001pp.110.

10. **LEHIR, A.** Farmacia Galénica. Barcelona: Masson.1995 pp. 1024-1026.
11. **LONDRES, BRITISH PHARMACOPEIA..** Normas de Estándar Internacional. 1968 pp. 1264-1266.
12. **LONDRES, MARTINDALE..** Normas de Estándar Internacional. The Pharmaceutical press.1969 pp. 29.
13. **MADRID.** Real Fármacopea Española. Normas Estándar Internacional. 1997 pp.670.
14. **MERCK.** Manual de Microbiología. 12TM ed. Merck: pp. 234, 235,236.
15. **MONTALVO, E.** Introducción a la Tecnología Farmacéutica. 1^{ra} Quito. Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Química. pp. 109-184, 137,144.
16. **PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY..** Normas de Estándar Internacional. USP XXIII. NF 18. 1985 Pp. 1267-1268, 1477, 2258, 2262,
17. **REMGINTON.** Farmacia de Remington. Traducido de Inglés por Marino, Mario Arnaldo y Barcelona de Guerrero. 17a ed. Buenos Aires-Argentina Panamericana. Lucía. 1987 pp. 2050, 2055.
18. **REMGINTON.** Farmacia de Remington. Traducido del inglés por Marino, Mario Arnaldo y Barcelona de Guerrero. 24a ed. Buenos Aires-Argentina Panamericana. Lucía. 2003 pp. 1893,1895.
19. **ROSETEN, E.** .Diccionario de Especialidades Farmacéutica PLM. 21a ed. 1994 pp. 528.529
20. **SAMANIEGO, R., ESCALERAS, R.** . Fundamentos Tecnología farmacéutica.

Médica. Quito-Ecuador. Universitaria.1987 pp. 1343-137.

21. TENKINS, G., MARTÍN, W. . Química Médica Farmacéutica Medicamentos. 2ª.ed

Traducido por Marquina, Juan García. Manuel Marín & cía. 1949 pp. 234.

22. UNITED STATES PHARMACOPEA, USA. . Normas de Estándar

Internacional. USP XXVIII. 1970 Pp. 1007, 1008.

23. ANTIINFLAMATORIO

<http://es.wikipedia.org/wiki/Antiinflamatorio>.

20110814

24. COMPRIMIDOS

<http://es.wikipedia.org/wiki/Comprimidos>.

20110915.

25. INFLAMACIÓN

<http://es.wikipedia.org/wiki/Antiinflamatorio>

20111002

CAPITULO VIII

8. ANEXOS

ANEXO N°. 1 PROCESO DE MANUFACTURA DE LOS COMPRIMIDOS



FOTOGRAFÍA N°. 1 PROCESO DE MANUFACTURA PARA LA ELABORACIÓN DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR

ANEXO N°. 2 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD



FOTOGRAFÍA N°. 2 DETERMINACIÓN DE HUMEDAD EN EL GRANULADO PREVIO A LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS DE 280 mg REALIZADO EN LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR

ANEXO N°. 3 CONTROL DE PESOS



FOTOGRAFÍA N°. 3 CONTROL DE PESOS EN LA ELABORACION DE COMPRIMIDOS DE 280 mg REALIZADO EN LABORATORIO NEO-FÁRMACO DEL ECUADOR

ANEXO N°. 4 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM DE NEO-FÁRMACO COMO LOS TRES DE LABORATORIOS EXISTENTES



FOTOGRAFÍA N°. 4 CONTROL DE CALIDAD DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM DE NEO-FÁRMACO CON LOS COMPRIMIDOS DE LOS TRES LABORATORIOS. REALIZADO EN EL LABORATORIO NEO-FÁRMACO SEPTIEMBRE 2011

ANEXO N°. 5 CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM



FOTOGRAFÍA N°. 5 RESULTADO DE LA DETERMINACIÓN DE MICROORGANISMOS CONTAMINANTES EN LOS COMPRIMIDOS DE MELOXICAM DE NEO-FÁRMACO, CON LOS COMPRIMIDOS DE LOS TRES LABORATORIOS.